Ce rapport exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'Organisation mondiale de la Santé

OMS, Série de Rapports techniques
872

COMITÉ OMS D'EXPERTS DE LA STANDARDISATION BIOLOGIQUE

Quarante-sixième rapport

Organisation mondiale de la Santé
Genève 1998

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS

Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique (1995 : Genève, Switzerland)
Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique : quarante-sixième rapport.

(OMS, série de rapports techniques ; 872)

1.Substances biologiques – normes I.Titre II.Série

ISBN 92 4 220872 8 (Classification NLM: QW 800)
ISSN 0373-3998

L'Organisation mondiale de la Santé est toujours heureuse de recevoir des demandes d'autorisation de reproduire ou de traduire ses publications, en partie ou intégralement. Les demandes à cet effet et les demandes de renseignements doivent être adressées au Bureau des Publications, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse, qui se fera un plaisir de fournir les renseignements les plus récents sur les changements apportés au texte, les nouvelles éditions prévues et les réimpressions et traductions déjà disponibles.

© Organisation mondiale de la Santé, 1998

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du Protocole N°2 de la Convention universelle pour la Protection du Droit d'Auteur. Tous droits réservés.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du Secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes et de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Composition à Hong Kong
Imprimé en Espagne
97/11379 – Best-set/Fotojae – 2500

Table des matières

Introduction 1

Généralités 1
- Etablissement et distribution d'étalons biologiques et de réactifs de référence internationaux 1
- Nécessité d'étalons provisoires dotés d'un statut officiel par l'OMS 4
- Cytokines 5
- Standardisation et priorités dans le domaine du diagnostic 7
- Conseils aux institutions des Nations Unies sur la qualité des vaccins 8
- Vaccin antiamaril 8
- Activité transcriptase inverse associée aux cellules aviaires 8
- Glossaire 9
- Réexamen de la standardisation biologique 10
- Réunions du Comité 10

Normes pour les substances biologiques 11
- Normes relatives aux substrats cellulaires utilisés pour la production de substances biologiques 11
- Normes relatives au vaccin antipoliomyélitique buccal 12
- Normes relatives aux sérums anti-venins de serpent 12
- Normes relatives aux thromboplastines et au plasma utilisés pour le contrôle du traitement par des anticoagulants oraux 13
- Normes relatives au vaccin antiamaril 13
- Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques (amendement 1995) 13
- Directives relatives à la réduction du risque de transmission des agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine 14
- Lignes directrices pour la production et le contrôle des vaccins à base de peptides synthétiques 14
- Protocole récapitulatif pour la mise en circulation courante des lots de vaccins viraux 15

Antibiotiques 15
- Gentamicine 15

Anticorps 16
- Sérum anti-Borrelia 16
- Immunoglobuline et sérum anticytomégalovirus 16
- Sérum anti-antigène central de l'hépatite B 17
- Sérum anti-virus de l'hépatite E 17
- Sérum antirougeoleux 17
- Sérum antiourlien 18
- Sérum anti-parvovirus B19 (IgG) 18
- Sérum anticoquelucheux 19
- Immunoglobuline et sérum antirubéoliques 19
- Sérum anti-streptolysine O 20
- Sérum antitoxoplasme 20
- Sérum anti-varicelle-zona (IgG) 20
- Anticorps stimulant la thyroïde 20

Antigènes et substances apparentées 21
Vaccin anticoquelucheux à germes entiers 21
Vaccin antipoliomyélitique inactivé 21
Poliovius vivant atténué 22

Produits sanguins et substances apparentées 22
Facteurs II, VII, IX et X dans le plasma 22
Facteur IXa 23
Etalons internationaux de travail dans le domaine de la coagulation sanguine 23
Cyanométhémoglobine 24
Protéine de liaison au mannane 24
Inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène 24
Protéine S dans le plasma 25
Ferritine recombinante 25
Thromboplastine 26
Thromboplastine de lapin, simple 26
Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire 26
Activateur tissulaire du plasminogène dans le plasma 27
Folate du sang total 27

Cytokines 27
Interféron gamma humain 27
Interleukine-8 28
Protéine 3 de liaison au facteur de croissance de type insulinique 28

Substances endocriniennes et apparentées 28
Hormone folliculostimulante 28
Ostéopoïétine 29

Toxines 30
Endotoxine 30

Annexe 1
Laboratoires agréés par l'OMS pour la production de vaccin antiamaril 31

Annexe 2
Normes relatives au vaccin antiamaril 32

Annexe 3
Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques (Normes N°6 pour les Substances biologiques, révision 1973, amendement 1995) 73

Annexe 4
Protocole récapitulatif pour la mise en circulation courante des lots de vaccins viraux 79

Annexe 5
Substances biologiques : étalons et réactifs de référence internationaux 84

Annexe 6
Normes pour les substances biologiques et autres documents 86

Annexe 7
Corrigendum : substance de référence pour le vaccin antiourlien (vivant) 93

Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique

Genève, 17–24 octobre 1995

Membres

Dr D.H. Calam, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., Angleterre (*Rapporteur*)

Dr S.G. Drozdov, Directeur, Institut de la poliomyélite et des encéphalites virales, Moscou, Fédération de Russie

Dr I.D. Gust, Research and Development Director, CSL Ltd, Parkville, Victoria, Australie

Dr Z. Khan, Principal Scientific Officer, Quality Control Division, National Institute of Health, Islamabad, Pakistan

Dr J.G. Kreeftenberg, Bureau de la coopération internationale, Institut national de la santé publique et de la protection de l'environnement, Bilthoven, Pays-Bas (*Vice-Président*)

Dr J.M.Y. Niqur, Director, National Blood Bank, al-Ashrafieh, Amman, Jordanie

Dr F.A. Ofosu, Department of Pathology, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Dr J.C. Petricciani, Vice-Président, Genetics Institute, Cambridge, MA, Etats-Unis d'Amérique (*Président*)

M. Zhou Hai-jun, Directeur, Institut national de contrôle des produits pharmaceutiques et biologiques, Temple du Ciel, Beijing, Chine

Représentants d'autres organisations

Association internationale de Standardisation biologique
Professeur F. Horaud, Institut Pasteur, Paris, France

Conseil de l'Europe
M. J.-M. Spieser, Administrateur scientifique principal, Département de la Standardisation biologique, Commission de la Pharmacopée européenne, Conseil de l'Europe, Strasbourg, France

Fédération internationale de chimie clinique
Dr A. Deom, Chargé de liaison avec l'OMS, Assurance qualité, Hôpital cantonal, Genève, Suisse

Fédération internationale de l'Industrie du Médicament
Dr M. Duchêne, Directeur, Contrôle de la qualité et questions de réglementation, SmithKline Beecham Biologicals, Rixensart, Belgique
Dr B. Montagnon, Chef, Homologation, Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins, Marcy l'Etoile, France

Société internationale de Thrombose et d'Hémostase
Dr T.W. Barrowcliffe, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., Angleterre

Secrétariat

Dr A.F. Bristow, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., Angleterre (*Conseiller temporaire*)

Dr V. Grachev, Spécialiste scientifique, Produits biologiques, OMS, Genève, Suisse

Dr E. Griffiths, Chef, Produits biologiques, OMS, Genève, Suisse (*Secrétaire*)

Dr G.A. Hansen, Statens Seruminstitut, Copenhague, Danemark (*Conseillller temporaire*)

Dr M.C. Hardegree, Director, Office of Vaccine Research and Review, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique (*Conseiller temporaire*)

Dr J.E. Idänpään-Heikkilä, Directeur, Division de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques, OMS, Genève, Suisse

Dr A. Padilla, Spécialiste scientifique, Produits biologiques, OMS, Genève, Suisse

Dr G. Siegl, Institut de Microbiologie et d'Immunologie, St Gall, Suisse (*Conseiller temporaire*)

Dr W.G. van Aken, Directeur médical, Laboratoire central du service de Transfusion sanguine de la Croix-Rouge néerlandaise, Amsterdam, Pays-Bas (*Conseiller temporaire*)

Dr K. Zoon, Director, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, MD, Etats-Unis d'Amérique (*Conseiller temporaire*)

Introduction

Le Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique s'est réuni à Genève du 17 au 24 octobre 1995. La réunion a été ouverte au nom du Directeur général par le Dr F.S. Antezana, Sous-Directeur général.

Le Dr Antezana a souligné la part croissante des produits biologiques et des produits des biotechnologies parmi les nouveaux médicaments et leur rôle dans la lutte contre des maladies d'importance mondiale. Il a noté que les activités de l'OMS dans le domaine de la standardisation biologique, et en particulier les travaux du Comité d'experts, jouent un rôle fondamental en facilitant la traduction dans la pratique clinique des progrès de la connaissance en matière d'analyses de laboratoire, et cela en fournissant un moyen d'assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité des nouveaux produits biologiques ainsi que la fiabilité des tests de diagnostic. Il a remercié les laboratoires internationaux d'étalons biologiques de l'OMS de leur importante contribution aux activités de l'Organisation en matière de standardisation biologique. Même si l'OMS ne peut contribuer que dans une faible proportion au coût du programme, cela n'enlève rien à l'importance qu'elle reconnaît à la standardisation biologique ni à son engagement dans ce domaine. Le Dr Antezana a particulièrement félicité le National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar de son important travail non seulement en tant que détenteur des substances internationales de référence de l'OMS mais aussi pour son vaste programme de développement technique et de recherche à l'appui de l'établissement des substances internationales de référence et des normes relatives aux substances biologiques. Il a remercié le gouvernement du Royaume-Uni et son National Biological Standards Board de son soutien généreux et de son engagement dans le domaine de la standardisation biologique. Enfin, il a informé le Comité que des mesures étaient prises pour que les activités et les décisions du Comité soient connues et publiées dans de meilleurs délais.

Généralités

Etablissement et distribution d'étalons biologiques et de réactifs de référence internationaux

Le Comité a pris note (BS/95.1822)[1] de la distribution de substances internationales de référence par les laboratoires internationaux

[1] Les références précédées des lettres «BS/. . .» et «BLG/. . .» désignent des documents de travail non publiés de l'Organisation mondiale de la Santé. Ces documents ne sont pas diffusés auprès du grand public, mais l'Unité des Produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, en tient un nombre limité à la disposition des personnes intéressées qui en font la demande.

d'étalons biologiques de l'OMS en 1994 (Tableau 1). Globalement, environ 70% de ces substances ont été distribuées aux laboratoires nationaux de contrôle et aux établissements de recherche et 30% à l'industrie, mais ces proportions différaient suivant la nature des substances. Le Comité a également noté que les dépenses des laboratoires internationaux pour les activités en rapport avec la standardisation biologique, y compris le développement des substances de référence, dépassaient USD 4 000 000. C'est la première fois que de telles informations, demandées par le Comité en 1994, ont été présentées. Le Comité a de nouveau souligné l'importance de ces activités du point de vue de l'harmonisation internationale des substances de référence et des normes relatives aux substances biologiques. Il a aussi réaffirmé qu'il était nécessaire que les études collectives destinées à l'établissement des substances internationales de référence soient réalisées par des laboratoires de diverses régions géographiques et soient ainsi réellement internationales.

Le Comité a été informé d'une réunion des directeurs des laboratoires internationaux d'étalons biologiques de l'OMS. Cette réunion a été très utile et il a été proposé d'en organiser de nouvelles à intervalles réguliers. Parmi les points examinés figurait la question des frais de manutention demandés par les laboratoires. Bien que tous les laboratoires nationaux de contrôle reçoivent gratuitement les substances biologiques de référence, les laboratoires internationaux d'étalons biologiques facturent maintenant des frais de manutention aux autres utilisateurs. Il a été souligné que ces frais ne sont nullement destinés à couvrir les frais réels de préparation, d'établissement et de distribution des substances, qu'ils sont loin d'approcher. Le Comité a reconnu qu'il faudrait rechercher un équilibre entre la récupération des frais réels de distribution et une participation aux frais de manutention trop élevée, qui dissuaderait les laboratoires d'utiliser les substances de référence. Les laboratoires internationaux étant libres de fixer le montant des frais de manutention demandés, ils disposent d'une certaine marge. Le Comité a toutefois souligné qu'il devrait y avoir la possibilité de distribuer les substances internationales de référence à un prix minime, voire gratuitement, en particulier dans les pays dont les ressources sont limitées et qui pourraient avoir des difficultés à supporter la totalité des frais de manutention.

Etant donné les problèmes qui se sont posés lorsque les laboratoires internationaux de l'OMS n'étaient pas les détenteurs officiels de certaines substances internationales de référence, le Comité a recommandé qu'à l'avenir, chaque nouvelle substance de référence établie soit détenue par un seul centre reconnu par l'OMS. Cette formule présenterait plusieurs avantages: il serait plus facile pour les

Tableau 1

Etalons biologiques internationaux et réactifs biologiques internationaux de référence distribués en 1994 par les laboratoires internationaux d'étalons biologiques aux laboratoires des régions OMS[a]

Région OMS destinataire	Nombre d'ampoules distribuées par les laboratoires internationaux d'étalons biologiques					
	Amsterdam	Copenhague	Potters Bar	Weybridge	Total	% du total (toutes régions)
Afrique	36	50	78	8	172	1,6
Amériques	96	239	1977	12	2324	21,2
Asie du Sud-Est	21	87	1011	9	1128	10,3
Europe	1101	855	4564	201	6721	61,4
Méditerranée orientale	48	60	12	1	121	1,1
Pacifique occidental	9	174	278	23	484	4,4
Total	1311	1465	7920	254	10950	100,0

[a] Laboratoire central du Service de Transfusion sanguine de la Croix-Rouge néerlandaise, Amsterdam, Pays-Bas: échantillons distribués au cours de l'année civile 1994. Statens Seruminstitut, Copenhague, Danemark: échantillons distribués au cours de l'année civile 1994. National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., Angleterre: échantillons distribués entre le 1er avril 1994 et le 31 mars 1995. Central Veterinary Laboratory, Weybridge, Surrey, Angleterre: échantillons distribués au cours de l'année civile 1994.

laboratoires désirant utiliser une substance de référence donnée d'identifier le laboratoire détenteur, on éviterait les éventuels problèmes d'homogénéité entre des substances détenues en différents endroits et soumises à des conditions de stockage différentes, et on éviterait également des frais de manutention différents selon le laboratoire détenteur.

Nécessité d'étalons provisoires dotés d'un statut officiel par l'OMS

Le Comité a été informé qu'en raison de la rapidité avec laquelle sont développés les nouveaux produits biologiques, notamment dans le domaine des cytokines et des substances apparentées, il est devenu nécessaire de mettre au point des substances de référence provisoires dotées d'un statut officiel par l'OMS, souvent avant même que le programme complet d'établissement d'un étalon international ne soit achevé. Cette nécessité ressort d'un ensemble de considérations réglementaires et scientifiques. Lors d'une récente consultation informelle de l'OMS sur les étalons pour les cytokines (avril 1995), il avait été demandé au Comité d'examiner la possibilité d'établir de telles substances de référence provisoires dotées d'un statut officiel par l'OMS. Cette hypothèse n'avait pas été envisagée en 1989 lors de l'élaboration des Directives pour la préparation, la caractérisation et l'établissement d'étalons et de réactifs de référence internationaux et autres pour les substances biologiques (OMS, Série de Rapports techniques, N° 800, 1990, Annexe 4). Le Comité est convenu de l'existence d'un besoin concernant de telles substances. Afin de raccourcir le délai entre la préparation d'une substance candidate et sa distribution, il suffirait dans la plupart des cas qu'un petit nombre de laboratoires examine une préparation bien caractérisée et lui attribue une activité exprimée en unités. Le Comité est convenu que le laboratoire international concerné devrait soumettre un rapport à l'Unité des Produits biologiques de l'OMS, qui à son tour approuverait la recommandation et en ferait rapport au Comité à sa réunion suivante, ou soumettrait directement le rapport au Comité pour décision.

Le Comité est convenu que les substances de référence adoptées selon cette procédure devaient être appelées réactifs de référence provisoires (par opposition aux réactifs internationaux de référence) et qu'une activité exprimée en unités devait leur être attribuée. L'activité de la substance ne sera exprimée en unités internationales que lorsque la substance aura été établie en tant qu'étalon international. Ces décisions représentant une extension des directives existantes, le Comité a recommandé que celles-ci soient réexaminées.

Cytokines

Le Comité a pris note du rapport de la Consultation informelle de l'OMS sur les étalons pour les cytokines, qui a eu lieu en avril 1995 (BS/95.1824). Il s'agissait de la première réunion du groupe constitué pour donner suite à la recommandation formulée par le Comité à sa quarante-cinquième réunion (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 5). Parmi les sujets examinés figuraient la production régionale de cytokines, les normes relatives aux études collectives, des questions concernant les substances de référence actuelles (en particulier pour les interférons), les problèmes posés par la standardisation des titrages immunologiques, et les conséquences cliniques de l'utilisation de valeurs d'activité pour les cytokines.

Le Comité a été informé que des études collectives étaient prévues pour le facteur de cellules souches, l'interleukine-10, l'interleukine-11 et l'interleukine-12. Plusieurs autres cytokines ont été sélectionnées en tant que prioritaires. Comme l'ordre des priorités peut changer rapidement à la lumière des données cliniques et autres, le Comité est convenu que les décisions concernant les priorités soient prises lors des réunions annuelles de la consultation informelle de l'OMS sur les étalons pour les cytokines, qui les lui rapportera.

Le Comité a également été informé que, du fait des problèmes que pose l'existence de plusieurs substances de référence déjà établies pour les interférons alfa, une très vaste étude collective était en cours d'organisation. En raison du grand nombre de projets en compétition pour l'attribution de ressources dans le domaine des cytokines (voir Cytokines, pp. 27–28) et compte tenu de la faiblessse des ressources disponibles, le Comité a rappelé les préoccupations qu'il avait exprimées dans son précédent rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, p. 6) au sujet des études collectives de grande ampleur, en soulignant leur coût en temps et en travail et en suggérant une nouvelle fois que les ressources pourraient être mieux employées dans des études plus petites sur un plus grand nombre de produits. Le Comité a également insisté sur les recommandations qui figurent dans les Directives pour la préparation, la caractérisation et l'établissement d'étalons et de réactifs de référence internationaux et autres pour les substances biologiques (OMS, Série de Rapports techniques, N° 800, 1990, Annexe 4) concernant le nombre de laboratoires participant aux études collectives.

Le Comité a reconnu que l'expérience du travail sur l'interleukine-8 et du vaste programme de travail portant sur d'autres cytokines confirme la nécessité de procéder d'urgence à un réexamen approfondi des procédures actuelles de préparation, d'examen et

d'établissement des étalons internationaux et autres substances de référence. Il est en particulier indispensable d'améliorer par tous les moyens l'efficacité des activités de standardisation biologique et de faire en sorte que le besoin de substances de référence, une fois reconnu, soit satisfait dans les meilleurs délais.

Le Comité a vivement recommandé de réexaminer la conception et les buts de l'étude collective prévue sur les interférons alfa en vue de la simplifier et de ne la faire porter que sur ses objectifs principaux. Il a ainsi recommandé de n'y inclure que les titrages de l'activité antivirale.

Le Comité a noté que la consultation informelle sur les étalons pour les cytokines avait formulé plusieurs recommandations concernant l'utilisation des substances de référence pour les interférons. Elle avait en particulier recommandé de continuer à utiliser comme substance de référence primaire la préparation internationale de référence d'interféron humain de leucocytes portant le code 69/19, une préparation d'interféron alfa, mais de la réserver aux titrages de l'activité antivirale. Il avait été proposé aux fabricants de tous les types d'interféron alfa de continuer à étalonner leurs étalons de travail par rapport à cette préparation de référence (69/19) puis d'utiliser les étalons de travail pour étalonner les titrages de l'activité antiproliférative. Le Comité a approuvé cette proposition et a suggéré de joindre une information appropriée aux échantillons de préparation de référence. Il a reconnu que l'utilisation de la préparation de référence devrait être réexaminée lorsque les résultats de l'étude collective prévue sur les interférons alfa seraient connus.

A la lumière des conclusions de la consultation informelle sur les étalons pour les cytokines, le Comité a confirmé sa recommandation précédente selon laquelle l'activité de toutes les nouvelles préparations d'interféron bêta humain devrait être déterminée par rapport au deuxième étalon international d'interféron bêta humain de fibroblastes. Le Comité a également recommandé que tous les échantillons du premier étalon international d'interféron humain recombinant β_{ser17} soient accompagnés d'un avis selon lequel cette préparation ne convient pas pour les épreuves d'activité relative.

Le groupe consultatif a recommandé que l'étalon international d'interféron humain (HuIFN-γ), une préparation d'interféron gamma humain, soit supprimé puisque les stocks arrivent à épuisement et qu'il existe maintenant un autre étalon approprié (voir page 28). La prochaine consultation informelle a été prévue pour 1996.

Standardisation et priorités dans le domaine du diagnostic

Le Comité a été informé que, suite à la demande qu'il avait formulée dans son quarante-cinquième rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 5), trois domaines d'intérêt mondial avaient été identifiés en matière de standardisation des produits à usage diagnostique:

— standardisation des méthodes d'amplification génique pour les épreuves de sécurité virale du sang et des produits sanguins;
— substances biologiques de référence pour l'étalonnage des titrages d'anticorps utilisés dans le diagnostic microbiologique;
— développement de substances de référence pour l'évaluation des trousses de diagnostic de l'hépatite B et de l'hépatite C.

Le Comité a également été informé de la constitution d'un groupe de travail informel chargé de promouvoir le développement de substances de référence utilisables dans les méthodes d'amplification génique destinées au contrôle du sang et des produits sanguins. Les substances candidates pour le dépistage du virus de l'hépatite C sont en cours d'évaluation et une étude portant sur la qualité des tests de dépistage du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est prévue. Une consultation informelle de l'OMS est également prévue pour évaluer les besoins en substances de référence et en séries de substances de référence destinées aux tests de dépistage de l'antigène de surface de l'hépatite B, des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C et des anticorps dirigés contre le VIH dans le sang et les produits sanguins.

Le Comité a de plus été informé qu'un atelier international avait été organisé à Copenhague par le Statens Seruminstitut pour examiner les besoins en substances de référence pour les titrages sérologiques utilisés dans le diagnostic microbiologique. Certains problèmes liés à la standardisation des systèmes de diagnostic sérologique ont dû être examinés. Certains de ces problèmes étaient dus au fait qu'un grand nombre des substances internationales de référence utilisées dans les systèmes de sérodiagnostic ont été établies il y a plusieurs dizaines d'années; la nécessité d'étalons mieux caractérisés définissant des unités internationales pour les IgG et les IgM a déjà été reconnue.

Le Comité a remercié le Secrétariat de s'être procuré cette information. Il a reconnu que la priorité devait être donnée au domaine du contrôle du sang et des produits sanguins en raison de son importance en santé publique. Des efforts particuliers devront être consacrés au dépistage de l'hépatite B, de l'hépatite C et du VIH et à l'établissement de substances de référence appropriées. Le Comité a de nouveau reconnu la difficulté d'équilibrer les priorités entre les

différents domaines et les choix difficiles auxquels sont confrontés les laboratoires internationaux. Il a vivement encouragé le Secrétariat à renforcer et à étendre la collaboration à l'intérieur comme à l'extérieur de l'OMS afin de faciliter les progrès de la standardisation dans le domaine du diagnostic.

Conseils aux institutions des Nations Unies sur la qualité des vaccins

L'OMS, en tenant compte des recommandations et conclusions du Comité d'experts de la Standardisation biologique, conseille les institutions des Nations Unies sur les questions relatives aux bonnes pratiques de fabrication et au respect des normes pour les vaccins destinés aux programmes des Nations Unies. Le Comité s'est déclaré préoccupé par le risque de désaccord entre les recommandations relatives à l'utilisation et à la manutention des vaccins sur le terrain et les normes adoptées par le Comité pour ces mêmes produits. Il a insisté sur le fait que les instructions concernant la température de stockage, la date limite d'utilisation et le mode d'emploi devaient être fondées sur les données d'expérience obtenues avec les vaccins en question et être approuvées par l'autorité nationale compétente. Le Comité a en conséquence souligné l'importance de maintenir des liens étroits entre les différentes unités de l'OMS impliquées dans les programmes de vaccination.

Vaccin antiamaril

Le Comité a noté (BS/95.1823) que les producteurs de vaccin antiamaril dont la liste figure dans son quarante-deuxième rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 822, 1992, Annexe 5) avaient fait l'objet d'un examen. Certains laboratoires ont été inspectés, et d'autres avaient cessé la production. Le Comité a été informé que la liste des laboratoires agréés par l'OMS pour la production de vaccin antiamaril avait été révisée en conséquence, et est convenu de faire figurer la liste révisée en annexe au présent rapport (Annexe 1).

Activité transcriptase inverse associée aux cellules aviaires

Le Comité a été informé de la tenue d'une consultation informelle de l'OMS réunissant certains de ses membres, des représentants de l'industrie et des autorités de réglementation ainsi que des experts indépendants, pour examiner les conséquences de la détection d'une activité transcriptase inverse dans certains vaccins vivants atténués préparés en cultures de cellules aviaires. Cette activité a été détectée au moyen d'un nouveau test 10^6 à 10^7 fois plus sensible que les tests existants. Des travaux visant à déterminer si cette activité est associée

à un virus et, dans l'affirmative, si un tel virus est capable de se répliquer dans les tissus humains, sont en cours.

Compte tenu des résultats de la consultation, le Comité a conclu que les données disponibles tendent fortement à montrer que les normes actuelles de l'OMS concernant la fabrication et le contrôle des vaccins produits en cultures de cellules d'embryons de poulet sont appropriées. Il a également conclu que ces vaccins devaient continuer à être utilisés pour prévenir les maladies contre lesquelles ils sont dirigés, car leur effet favorable en termes de réduction de la morbidité et de la mortalité associées à ces maladies est bien établi et aucune preuve directe n'évoque la présence d'un virus aviaire susceptible d'avoir une importance médicale chez l'homme.

Glossaire

Le Comité a pris note d'un projet de glossaire des termes utilisés dans le texte des normes relatives aux substances biologiques (BS/95.1793), préparé par le Secrétariat en réponse à une demande formulée par le Comité lors de sa quarante et unième réunion (OMS, Série de Rapports techniques, N° 814, 1991, p. 15). Ce glossaire avait été préparé uniquement dans le but de faciliter la rédaction des normes pour les substances biologiques, et il était souhaité que son utilisation évite au Comité de longues discussions sur la signification des termes employés. Le Comité a été informé qu'un certain nombre de commentaires avaient été reçus au sujet de ce document.

Le Comité est convenu qu'un tel glossaire constitue un outil intéressant, mais s'est toutefois inquiété de la possibilité de divergence entre les définitions qui y sont données et la signification des mêmes termes telle qu'elle est perçue dans d'autres contextes. Afin de limiter le risque de confusion, le Comité est convenu de ne pas publier ce glossaire mais de ne l'utiliser qu'à des fins internes. Cette solution permettrait en outre de le réviser et de le mettre à jour sans devoir procéder à la publication d'amendements. Le Comité est également convenu que le glossaire avait pour but l'harmonisation des énoncés mais non nécessairement leur uniformisation, et qu'il fallait éviter tout désaccord entre les définitions qui y figurent et les autres définitions reconnues. Le Comité a admis que l'existence du glossaire impliquerait la nécessité de vérifier et éventuellement de réviser les normes existantes mais que, étant donné l'ampleur de cette tâche, les modifications seraient faites prospectivement et non rétrospectivement, à mesure de la rédaction de nouvelles normes ou de la révision de normes existantes.

Le Comité a recommandé que le Secrétariat essaie d'harmoniser les définitions du glossaire avec celles de l'International Conference on Harmonisation et autres organismes compétents et soit tenu informé des éventuelles additions apportées au glossaire. Le Comité a approuvé le glossaire en vue de son utilisation dans la rédaction des normes relatives aux substances biologiques et a recommandé qu'il soit mis à la disposition des personnes intéressées qui en feront la demande.

Réexamen de la standardisation biologique

Le Comité s'est penché sur la nécessité de réexaminer la nature, la structure et le fonctionnement des activités de standardisation biologique à la lumière des changements de grande portée intervenus dans l'industrie pharmaceutique (en particulier le développement des biotechnologies), les processus de réglementation, ainsi que le rôle et le financement des laboratoires internationaux d'étalons biologiques. Le Comité a été informé que l'organe directeur du National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar, le National Biological Standards Board du Royaume-Uni, était sur le point de procéder à un examen scientifique international du domaine de la standardisation biologique dans le but d'identifier de nouvelles orientations possibles et leurs incidences. Il était prévu que le rapport final du Conseil[1] soit disponible pour l'été 1996 et puisse être soumis au Comité, pour information et examen, lors de sa prochaine réunion. Le Comité s'est félicité de cette initiative, à laquelle il a apporté son soutien, et de l'occasion qui lui est offerte d'examiner ses répercussions possibles sur les activités de standardisation biologique. Il a de plus été informé que la Division OMS de la Gestion et des Politiques pharmaceutiques, y compris l'Unité des Produits biologiques, ferait l'objet d'un examen par le Conseil exécutif de l'OMS au début de 1996. Le Comité est par conséquent convenu que ses propres fonctions et méthodes de travail devraient être examinées en profondeur lors de sa prochaine réunion.

Réunions du Comité

Etant donné l'ordre du jour chargé de ses réunions, le Comité a examiné les possibilités de diffuser plus efficacement ses comptes rendus. Il a confirmé sa recommandation selon laquelle les rapports de situation annuels correspondant aux différents projets ne devaient

[1] Document non publié *Biological standardization and control. A scientific review commissioned by the UK National Biological Standardization Board (NBSB).* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1997 (WHO/BLG/97.1), disponible sur demande auprès de Distribution et Vente, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

être présentés que dans des circonstances exceptionnelles. Comme tous les rapports de situation destinés au Comité doivent être transmis pour observations aux membres du tableau consultatif OMS d'experts compétent et que le contenu de certains de ces rapports varie peu d'une année à l'autre, l'adoption de cette recommandation simplifierait le travail du Secrétariat et du Comité. Il serait cependant utile que chaque laboratoire international fournisse une simple liste des projets en indiquant leur stade de réalisation. Comme il était prévu que les directeurs de ces laboratoires se réunissent à l'avenir une fois par an, le Comité a suggéré que des résumés des rapports de situation soient préparés à l'occasion de ces réunions et qu'un document récapitulatif soit présenté par le Secrétariat à la réunion du Comité d'experts. Le Comité a de plus conseillé au Secrétariat de passer en revue les rapports de situation reçus et de ne lui communiquer que ceux qui sont conformes à la recommandation susmentionnée.

Le Comité a également demandé au Secrétariat d'étudier la possibilité de diffuser les documents de travail et les rapports de ses réunions sous forme électronique.

Normes pour les substances biologiques[1]

Normes relatives aux substrats cellulaires utilisés pour la production de substances biologiques

Le Comité a pris note d'un projet de Normes relatives aux substrats cellulaires utilisés pour la production de substances biologiques (BS/95.1792), préparé par le Secrétariat. Ce document a été transmis pour observations aux membres du tableau consultatif d'experts de la standardisation biologique et un certain nombre de commentaires ont été reçus. Le Comité a également été informé de la préparation de documents similaires par d'autres organismes. Après avoir apporté quelques modifications au projet de normes, le Comité a demandé qu'il soit soumis, sous sa forme révisée, à l'International Conference on Harmonisation, aux autorités de contrôle compétentes et à une prochaine consultation OMS sur l'innocuité des substances biologiques préparées en cultures de cellules de mammifères, avant d'être à nouveau soumis au tableau consultatif d'experts pour examen. Le projet devait être réexaminé par le Comité en 1996. Il a été reconnu que, bien que les autres initiatives tendent vers le même but, les documents qui en sont issus s'adressent à des publics

[1] Pour une liste récapitulative de toutes les normes pour les substances biologiques et autres séries de recommandations, voir annexe 6.

différents. Il est toutefois permis de supposer que les différences éventuelles porteront sur la forme plutôt que sur le fond.

Normes relatives au vaccin antipoliomyélitique buccal

Le Comité a été informé des résultats de deux réunions, organisées sous les aupices de l'OMS, sur les modèles destinés à remplacer l'épreuve de neurovirulence pour le virus de type 3, figurant dans les Normes relatives au vaccin antipoliomyélitique buccal (OMS, Série de Rapports techniques, N° 800, 1990, Annexe 1). La première réunion portait sur une étude réalisée par 14 laboratoires sur l'emploi de la méthode MAPREC (analyse du virus mutant par amplification génique (PCR) et coupure par une enzyme de restriction); cette méthode, appliquée à plusieurs échantillons, a donné des résultats identiques à ceux de l'épreuve actuelle de neurovirulence. La deuxième réunion a présenté des résultats encourageants obtenus avec une épreuve de neurovirulence portant sur des souris transgéniques et non sur des singes. Le Comité a reconnu l'importance de ces travaux, qui représentent la première véritable avancée, après plusieurs années d'efforts, en vue du remplacement de l'épreuve actuelle. On ne possède toutefois pas encore assez de données pour modifier les normes actuelles concernant l'épreuve de neurovirulence chez le singe. Le Comité a néanmoins félicité les auteurs de ces travaux et a recommandé que l'OMS continue à suivre les progrès dans ce domaine. Il a approuvé la proposition visant à poursuivre l'exploration de la méthode MAPREC. De nouvelles données d'analyse du vaccin obtenu à partir de virus Sabin type 3 devront être rassemblées en vue d'un réexamen de l'épreuve MAPREC en 1997. Des analyses par MAPREC des vaccins obtenus à partir des types 1 et 2 du virus Sabin sont également nécessaires afin d'établir l'intérêt de cette méthode pour l'évaluation de la qualité globale et de la régularité du vaccin de souche Sabin.

Normes relatives aux sérums anti-venins de serpent

Le Comité a été informé de la tenue d'un congrès international sur les envenimations et leur traitement, qui a eu lieu à Paris en juin 1995, et à la suite duquel un groupe de travail de l'OMS sur les envenimations et leur traitement a entrepris la préparation de directives pour l'évaluation et le traitement des morsures et piqûres d'animaux venimeux. Ces directives comprendront une annexe sur la production et la qualité des sérums antivenimeux.

Les normes existantes pour les sérums anti-venins de serpent, adoptées en 1970 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 463, 1971, Annexe 1), ont besoin d'être révisées. Le Secrétariat a proposé,

compte tenu de l'évolution des connaissances, qu'une réunion informelle soit organisée en 1996 pour préparer une révision des Normes. Le Comité a approuvé cette proposition et a souligné la nécessité d'inclure dans ce document les sérums contre les venins de scorpion et les venins d'araignée.

Normes relatives aux thromboplastines et au plasma utilisés pour le contrôle du traitement par des anticoagulants oraux

Le Comité a été informé que les Normes relatives aux thromboplastines et au plasma utilisés pour le contrôle du traitement par des anticoagulants oraux (OMS, Série de Rapports techniques, N° 687, 1983, Annexe 3) étaient utiles mais qu'elles devaient être révisées à la lumière des modifications des méthodes et pratiques. Lors de sa réunion de juin 1995, le Sous-Comité sur le contrôle des traitements anticoagulants, du Comité scientifique et de standardisation de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH), avait officiellement demandé à l'OMS de procéder à une telle révision. Le Secrétariat a proposé de préparer un document en vue de son examen en temps utile par le Comité. Le Comité a approuvé cette proposition.

Le Comité a également été informé que l'OMS avait reçu une offre de programme informatique permettant aux laboratoires d'effectuer les calculs nécessaires pour déterminer les taux de thromboplastine conformément aux normes susmentionnées, et que l'utilisation de ce programme était en cours d'évaluation. Le Comité a exprimé ses remerciements pour cette offre généreuse.

Normes relatives au vaccin antiamaril

Le Comité a pris note d'une version révisée du projet de Normes relatives au vaccin antiamaril (BS/94.1758 Rev.1) préparée par le Secrétariat pour tenir compte des avis communiqués par un certain nombre d'experts en réponse à la demande formulée par le Comité à sa quarante-cinquième réunion (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 8). Après avoir procédé à quelques modifications, le Comité a adopté le texte révisé en tant que Normes relatives au vaccin antiamaril et est convenu de le faire figurer en annexe au présent rapport (Annexe 2).

Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques (amendement 1995)

Le Comité a pris note d'une version révisée (BS/95.1794), préparée par le Secrétariat, de la section 5.3, *Epreuves de stérilité relatives aux mycoplasmes*, des Normes générales relatives à la stérilité des

substances biologiques (OMS, Série de Rapports techniques, N° 530, 1973, Annexe 4). Le document révisé a été communiqué aux membres du tableau consultatif OMS d'experts de la standardisation biologique et un certain nombre de commentaires ont été reçus. Après avoir procédé à quelques modifications, le Comité a adopté le texte révisé en tant que partie des Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques et est convenu de le faire figurer en annexe au présent rapport (Annexe 3).

Directives relatives à la réduction du risque de transmission des agents de l'encéphalopathie spongiforme bovine

Le Comité a été informé qu'une consultation informelle de l'OMS sur les questions de santé publique liées aux encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et animales avait eu lieu en mai 1995.

Il avait alors été proposé que l'OMS organise une consultation informelle de spécialistes pour examiner les recommandations actuelles relatives à la réduction du risque de transmission des agents de l'ESB par des médicaments ou des dispositifs médicaux. La poursuite des recherches sur divers aspects du diagnostic et de la pathogénie de l'ESB doit également être encouragée. Le Comité a approuvé l'organisation d'une telle consultation et est convenu que l'élaboration de recommandations appropriées serait utile.[1]

Lignes directrices pour la production et le contrôle des vaccins à base de peptides synthétiques

Le Comité a été informé qu'un projet de lignes directrices pour la production et le contrôle des vaccins à base de peptides synthétiques avait été préparé par le Secrétariat en consultation avec des experts et que des lignes directrices similaires avaient également été préparées

---

[1] Après la réunion OMS de mai 1995, une forme jusque-là inconnue de maladie de Creutzfeldt-Jakob a été identifiée chez 10 malades au Royaume-Uni. Les recommandations des consultations OMS qui se sont tenues depuis ont appelé, entre autres, l'industrie pharmaceutique à se procurer les matériels d'origine bovine dans des pays disposant d'un système fonctionnel de surveillance de l'ESB et où aucun cas, ou au maximum des cas sporadiques d'ESB ont été rapportés. Une réunion a eu lieu au début de 1997 pour examiner les recommandations de l'OMS relatives aux médicaments, aux dispositifs médicaux, aux aliments et aux autres produits d'origine bovine. Le rapport de la réunion (document OMS non publié WHO/BLG/97.2: *Report of a WHO Consultation on Medicinal and other Products in Relation to Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies. With the Participation of the Office International des Epizooties (OIE) (Geneva, Switzerland, 24-26 March 1997)* peut être obtenu sur demande auprès de l'Unité des Produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

par la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique. Le Comité a reconnu l'urgence de ces directives du fait de l'augmentation rapide du nombre de substances soumises à des essais cliniques, souvent en provenance de petits fabricants ou de laboratoires universitaires manquant d'expérience de l'assurance de la qualité. L'interprétation des données des essais cliniques pourrait être compromise si la régularité du produit d'un lot à l'autre n'était pas assurée. Ces lignes directrices seront également d'un grand intérêt en tant que source d'information pour les autorités de réglementation. Le Comité a salué cette initiative et a vivement encouragé le Secrétariat à continuer dans cette voie.

Protocole récapitulatif pour la mise en circulation courante des lots de vaccins viraux

Le Comité a pris note d'un projet de protocole récapitulatif pour la mise en circulation des lots de vaccins viraux (BS/95.1795), préparé par le Secrétariat en vue d'essayer de clarifier la documentation requise pour faciliter la distribution de routine de ces produits. Des exemples de protocoles récapitulatifs figurent à titre indicatif dans certaines normes relatives aux substances biologiques, mais ils sont souvent très détaillés et ne conviennent pas nécessairement pour constituer le dossier de mise en circulation accompagnant chaque lot de produit. Le Comité est convenu que l'objectif du projet de protocole récapitulatif était d'indiquer clairement le type d'informations qui pourrait figurer en routine dans le dossier de mise en circulation des lots. Certains pays et organismes internationaux exigent que ce dossier soit conforme aux normes publiées par l'OMS pour la substance biologique en question. Le Comité a recommandé des modifications importantes du projet de protocole, a adopté le texte révisé et est convenu de le faire figurer en annexe au présent rapport (Annexe 4).

Antibiotiques

Gentamicine

Le Comité a pris note du rapport d'une étude collective réalisée par neuf laboratoires de neuf pays (BS/95.1811) sur une substance de remplacement candidate pour la première préparation internationale de référence de gentamycine (dénomination commune internationale: gentamicine). Sur la base des résultats de cette étude, le Comité a constitué la préparation portant le code 92/670 en deuxième étalon international de gentamicine et a attribué une

activité de 31020 unités internationales au contenu de chaque ampoule.[1] Le Comité a été informé que l'établissement de l'activité sur cette base permettrait de surmonter les difficultés liées à la pesée de fractions de la première préparation internationale de référence, une substance hygroscopique pour laquelle l'unité internationale était définie par un poids nominal de substance.

Anticorps

Sérum anti-Borrelia

Le Comité a été informé que, en réponse à la demande qu'il avait formulée dans son quarante-cinquième rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 10), le Statens Seruminstitut de Copenhague avait confirmé la nécessité de disposer de deux substances de référence pour le sérum anti-Borrelia, l'une préparée à partir de sérum de phase précoce aiguë (essentiellement des IgM) et l'autre à partir de sérum de convalescent (essentiellement des IgG), et qu'il chercherait à identifier des substances candidates convenables.

Immunoglobuline et sérum anticytomégalovirus

Le Comité a pris note du rapport (BS/95.1814) d'une étude collective en deux parties portant sur une substance candidate pour l'étalon international d'immunoglobuline anticytomégalovirus. Il a également noté que l'efficacité clinique du traitement par l'immunoglobuline anticytomégalovirus n'avait pas été prouvée. L'urgence de la nécessité d'une telle substance de référence n'ayant donc pas été démontrée, le Comité a demandé que les résultats de l'étude collective soient évalués plus avant et qu'un autre rapport lui soit soumis. Bien que le Comité soit convenu que l'étalon international proposé puisse continuer à être distribué par le Laboratoire central du Centre de Transfusion sanguine de la Croix-Rouge néerlandaise à Amsterdam, il a décidé que cette substance ne devait pas être utilisée pour attribuer une activité à des dérivés du plasma et qu'elle convenait uniquement pour valider la régularité de la production des préparations d'immunoglobuline.

Le Comité a noté que d'autres substances de référence seraient nécessaires pour évaluer les trousses de diagnostic utilisées dans

[1] La nouvelle substance de référence est qualifiée de «deuxième» étalon international conformément à la décision prise par le Comité lors de sa trente-septième réunion (OMS, Série de Rapports techniques, N° 760, 1987, p. 17).

la mesure des anticorps anticytomégalovirus dans le sérum (BS/95.1797). Il a en conséquence demandé au Statens Seruminstitut de Copenhague de se procurer des mélanges de plasma contenant respectivement des titres élevés d'IgM et d'IgG anticytomégalovirus, et d'organiser des études collectives.

Sérum anti-antigène central de l'hépatite B

Les anticorps dirigés contre l'antigène central de l'hépatite B (anti-HBc) peuvent être détectés aussi bien dans l'infection aiguë que dans l'infection chronique par le virus de l'hépatite B. Le Comité a pris note de la nécessité de disposer d'une substance de référence contenant l'anti-HBc afin d'étalonner les trousses de diagnostic utilisées pour le dépistage du sérum (BS/95.1817). Il existe dans le commerce des trousses de dépistage de l'anti-HBc mais on ne dispose pas encore d'une substance internationale de référence qui faciliterait la comparaison des trousses ou des résultats obtenus dans différents laboratoires.

Le Comité a été informé que le National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar s'était procuré une préparation de plasma lyophilisé contenant à la fois l'anti-HBc et l'anti-HBs (anticorps dirigé contre l'antigène de surface de l'hépatite B). Le Comité a demandé à l'Institut d'organiser une étude collective afin d'évaluer l'aptitude de cette préparation à servir de substance de référence pour les anticorps anti-HBc. Il a également demandé à l'Institut d'examiner la possibilité d'utiliser la même préparation comme substance de référence pour l'anti-HBs.

Sérum anti-virus de l'hépatite E

Le Comité a été informé que le virus de l'hépatite E est l'un des principaux responsables de l'hépatite non-A non-B transmise par voie entérique et que de nombreuses flambées ont été rapportées. Il a également été informé de la nécessité d'une substance de référence pour faciliter la comparaison des titrages d'anticorps anti-hépatite E développés par différents laboratoires. Il a en conséquence demandé au National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar, en collaboration avec les National Centers for Disease Control and Prevention d'Atlanta, de se procurer une substance de référence candidate et d'organiser une étude collective.

Sérum antirougeoleux

Le Comité a pris note de la nécessité d'une préparation de référence pour le sérum contenant des IgM antirougeoleuses afin de

standardiser le diagnostic rapide des infections rougeoleuses par la mesure des IgM spécifiques. Le deuxième étalon international de sérum antirougeoleux est une préparation de sérum humain de convalescent, qui ne convient pas pour cet usage (BS/95.1815). Le Comité a été informé de la possibilité de recueillir des sérums appropriés dans le cadre d'une étude épidémiologique en cours. Il a en conséquence demandé au Statens Seruminstitut de Copenhague de se procurer une substance de référence candidate et d'organiser une étude collective.

Sérum antiourlien

Le Comité a été informé que, conformément à la demande qu'il avait formulée dans son quarante-quatrième rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 848, 1994, p. 11), le Statens Seruminstitut de Copenhague s'était procuré un sérum humain de phase précoce aiguë (essentiellement des IgM) et un sérum humain de convalescent (essentiellement des IgG) susceptibles de servir de substances de référence candidates et que ces sérums étaient en cours de caractérisation.

Sérum anti-parvovirus B19 (IgG)

Le Comité a pris note du rapport d'une étude collective portant sur un mélange de sérums humains de convalescent destiné à servir de substance de référence candidate pour le sérum anti-parvovirus B19 (IgG), réalisée dans neuf laboratoires de sept pays (BS/95.1810). Sur la base des résultats de cette étude et compte tenu de la stabilité démontrée de la préparation, le Comité a constitué la préparation portant le code 93/724 en premier étalon international de sérum anti-parvovirus B19 (IgG), et a attribué une activité de 100 unités internationales au contenu de chaque ampoule. Cet étalon ne convient pas pour l'étalonnage des titrages destinés à détecter les infections récentes (IgM).

Le Comité a noté que pendant l'étude collective, un échantillon de sérum individuel a montré une absence de parallélisme avec l'étalon international candidat. Cette observation pourrait traduire un problème général lors de la comparaison des sérums individuels avec un sérum provenant d'un mélange. Le Comité a par conséquent suggéré d'inviter les laboratoires participants à examiner si possible à la fois des sérums individuels et des mélanges de sérums par rapport aux substances de référence candidates issues de mélanges, et de lui faire part de toute différence observée.

Le Comité a en outre noté que le National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar avait signalé le besoin éventuel d'une substance de référence pour le sérum anti-parvovirus B19 qui consisterait essentiellement en IgM. Il a par conséquent demandé à l'Institut d'essayer de se procurer une telle substance candidate, tout en reconnaissant qu'il pourrait être difficile d'identifier des donneurs de sérum appropriés.

Sérum anticoquelucheux

Le Comité a noté qu'une préparation de sérum anticoquelucheux humain (JNIH-10) destinée à servir de substance de référence candidate réagissait dans des tests de dépistage des anticorps anti-VIH (BS/95.1798). Le Comité a été informé que des vaccins anticoquelucheux acellulaires contenant jusqu'à cinq antigènes différents sont en cours de mise sur le marché. Il a également été informé qu'un symposiun international serait prochainement consacré aux résultats d'essais cliniques sur les vaccins, et qu'une consultation informelle de l'OMS porterait sur les normes et substances de référence pour les vaccins anticoquelucheux acellulaires. Le Comité a reconnu la nécessité urgente de telles substances de référence et a prié le Secrétariat de prendre les mesures appropriées dès que les résultats du symposium seraient connus.

Immunoglobuline et sérum antirubéoliques

Le Comité a noté qu'une préparation d'immunoglobuline humaine normale faisait actuellement l'objet d'une étude collective (BS/95.1827) en tant que substance de remplacement candidate pour la deuxième préparation internationale de référence de sérum antirubéolique, également préparée à partir d'immunoglobuline humaine normale (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 10). Le Comité s'est à nouveau déclaré préoccupé au sujet de la nomenclature actuellement utilisée pour ces préparations et a une nouvelle fois estimé qu'elle devait être soigneusement revue.

Le Comité a en outre noté qu'une préparation de sérum de phase précoce aiguë (essentiellement des IgM) et une préparation de sérum de convalescent (essentiellement des IgG) étaient disponibles en tant que substances de référence candidates pour l'étalonnage des trousses de diagnostic (BS/95.1812 A, B et BS/95.1813 A, B), dont la nécessité avait été reconnue (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 10). Le Comité a encouragé les deux laboratoires internationaux OMS participant à ces travaux à préparer un rapport commun sur ces préparations candidates.

Sérum anti-streptolysine O

Le Comité a noté que, bien que l'étude pilote sur le concentré de sérum humain susceptible de servir de substance de remplacement candidate pour le premier étalon international d'anti-streptolysine O humaine ait été satisfaisante, le fabricant n'était plus en mesure de fournir les quantités requises (BS/95.1825). Le Comité a noté que le Statens Seruminstitut avait achevé la collecte d'un autre mélange de sérums.

Sérum antitoxoplasme

Le Comité a noté que la collecte d'un mélange de sérums de convalescent contenant essentiellement des IgG antitoxoplasme, réalisée par le Statens Seruminstitut, était en bonne voie et qu'une quantité suffisante de substance devait être disponible à la fin 1995 (BS/95.1800). Ce mélange de sérums est destiné à compléter le troisième étalon international de sérum antitoxoplasme humain (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, pp. 9–10), qui est un sérum de phase précoce, contrairement aux premier et deuxième étalons qui étaient des sérums de convalescent.

Sérum anti-varicelle-zona (IgG)

Le Comité a pris note d'une proposition (BS/95.1826) selon laquelle l'actuel étalon britannique de sérum IgG anti-varicelle-zona (IgG) pourrait être considéré comme substance internationale de référence candidate pour compléter le premier étalon international d'immunoglobuline anti-varicelle-zona. Il a cependant noté que les données ayant servi à établir l'étalon britannique provenaient d'une étude réalisée uniquement par des laboratoires britanniques. Il a également noté que cette préparation avait montré une absence de parallélisme avec les autres sérums et a demandé que la raison de ce phénomène soit étudiée. Il a recommandé que soit effectuée une nouvelle étude collective à laquelle participeraient des laboratoires ayant une plus vaste répartition géographique.

Anticorps stimulant la thyroïde

Le Comité a pris note de la révision du projet de rapport d'une étude collective sur l'étalon international proposé pour l'anticorps stimulant la thyroïde, une préparation d'origine humaine, réalisée dans neuf laboratoires de cinq pays (BS/95.1818). Le Comité a été informé que les problèmes soulevés lorsque le projet de rapport avait été communiqué aux participants (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 12) avaient été résolus et étaient dus à la différence de nature entre l'étalon international proposé et la

substance par rapport à laquelle il avait été étalonné. D'après les résultats de l'étude, le Comité a constitué la préparation portant le code 90/672 en premier étalon international d'anticorps stimulant la thyroïde et a attribué au contenu de chaque ampoule une activité de 0,1 unité internationale. Il a noté que cet étalon convenait pour l'étalonnage des titrages biologiques de l'anticorps stimulant la thyroïde et pour les titrages des récepteurs de la liaison à la thyroïde. Le Comité a été informé que la présence d'une faible quantité de gonadotrophine chorionique dans l'étalon, qui pourrait présenter une activité dans certaines conditions de titrage, devait être mentionnée dans la documentation accompagnant l'étalon.

Antigènes et substances apparentées

Vaccin anticoquelucheux à germes entiers

Le Comité a été informé qu'il existait toujours une demande de substance de référence pour le vaccin anticoquelucheux à germes entiers. La substance de remplacement candidate pour le deuxième étalon international de vaccin anticoquelucheux, mentionnée dans le précédent rapport du Comité (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 14), a présenté une activité et une stabilité satisfaisantes. Le Statens Seruminstitut de Copenhague prévoit d'organiser une étude collective utilisant un protocole approuvé par la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique et par le National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar. L'étude incorporera le premier étalon international, maintenant supprimé, qui n'a présenté aucune baisse d'activité par rapport au deuxième étalon international lors d'une étude pilote réalisée au Statens Seruminstitut de Copenhague.

Vaccin antipoliomyélitique inactivé

Le Comité a été informé que de nouveaux travaux sur des substances de référence candidates pour le vaccin antipoliomyélitique inactivé avaient été réalisés depuis son dernier rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, pp. 14-15). Une étude conjointe OMS/Commission de la Pharmacopée européenne a mis en évidence des différences significatives entre les résultats des épreuves d'immunogénicité effectuées chez le cobaye, chez le poulet et, dans une moindre mesure, chez le rat. De nouvelles données sur les épreuves *in vivo* chez le rat étaient attendues, et de nouveaux travaux sur les méthodes de titrage immunoenzymatique (ELISA) avec capture d'antigène étaient envisagés. Le Comité a appuyé une proposition selon laquelle l'OMS et la Commission de la

Pharmacopée européenne organiseraient de nouvelles études de corrélation entre les méthodes *in vivo* et *in vitro*, ainsi qu'une proposition visant à impliquer la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique dans ces études.

Poliovirus vivant atténué

Le Comité a pris note d'un rapport sur la stabilité de la substance de référence candidate pour le poliovirus vivant atténué (Sabin) types 1, 2 et 3 (BS/95.1821). Cette substance, qui semble avoir une stabilité convenable, a été examinée dans deux études collectives déjà rapportées au Comité (BS/89.1615 et BS/90.1651). Elle figurait également dans une étude organisée sous les auspices de la Commission de la Pharmacopée européenne. Le Comité a constitué la préparation portant le code 85/659 en premier réactif international de référence pour le poliovirus vivant atténué (Sabin) types 1, 2 et 3. Il a attribué au contenu de chaque ampoule une activité exprimée en doses infectantes médianes pour les cultures cellulaires ($DICC_{50}$) comme suit:

— 6,6 log $DICC_{50}$ (soit $4{,}0 \times 10^6$ $DICC_{50}$) par ml pour le virus de type 1
— 5,6 log $DICC_{50}$ (soit $4{,}0 \times 10^5$ $DICC_{50}$) par ml pour le virus de type 2
— 6,2 log $DICC_{50}$ (soit $1{,}6 \times 10^6$ $DICC_{50}$) par ml pour le virus de type 3
— 6,8 log $DICC_{50}$ (soit $6{,}3 \times 10^6$ $DICC_{50}$) par ml pour le virus total.

Ce réactif international de référence convient pour la validation des substances de référence secondaires ou pour déterminer l'infectiosité du vaccin antipoliomyélitique buccal.

Le Comité a été informé qu'une vaste étude de 12 mois était réalisée par la Commission de la Pharmacopée européenne sur le système de mise en circulation des lots utilisé dans l'Union européenne afin d'identifier une substance de référence pouvant servir à déterminer l'infectiosité relative du vaccin antipoliomyélitique. Le Comité a recommandé d'examiner les utilisations possibles du réactif international de référence lorsque les résultats de cette étude seront connus.

Produits sanguins et substances apparentées

Facteurs II, VII, IX et X dans le plasma

Le Comité a pris note des résultats d'une étude collective portant sur une préparation unique de plasma humain examinée du point de vue

de son contenu en facteurs II, VII, IX et X. Onze laboratoires ont étudié les facteurs II, IX et X et dix le facteur VII (BS/95.1808 et BS/95.1808 Add.1). Le Comité a également noté que cette préparation avait présenté une bonne stabilité. Etant donné la nécessité urgente d'une telle substance de référence, le Comité est convenu qu'elle pouvait être distribuée en tant que substance de remplacement candidate pour le premier étalon international de facteurs II, VII, IX et X de la coagulation sanguine, plasmatiques, humains, lorsque les participants à l'étude seraient convenus de l'activité à attribuer à chaque facteur. Le Comité a demandé qu'un rapport unique lui soit soumis à sa prochaine réunion pour lui permettre de constituer officiellement la préparation en étalon international. La possibilité d'utiliser cette substance pour le titrage des plasmas ayant subi des procédures d'inactivation virale devra aussi être examinée.

Facteur IXa

Le Comité a été informé que l'étude collective mentionnée dans son précédent rapport (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 16) avait confirmé la nécessité d'un étalon pour améliorer la concordance entre les titrages du facteur IX activé (facteur IXa) (BS/95.1802). Tout en reconnaissant l'existence de problèmes de stabilité, le Comité a par conséquent demandé au National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar de se procurer des préparations candidates de facteur IXa humain purifié et d'organiser une étude collective.

Etalons internationaux de travail dans le domaine de la coagulation sanguine

Le Comité a été informé d'une offre reçue par l'OMS concernant une partie d'un lot de 30000 flacons d'une préparation de concentré de facteur IX purifié en tant qu'étalon international candidat. Le reste du lot devait être utilisé comme étalon par la Food and Drug Administration des Etats-Unis et par la Commission de la Pharmacopée européenne. Le Comité était favorable à l'utilisation d'un lot important d'une préparation unique réparti entre plusieurs utilisateurs, car cela faciliterait la comparaison des mesures, des méthodes et des produits. Une étude de cette préparation de concentré de facteur IX purifié devait être achevée à la fin 1995. Le Comité a été informé qu'il restait des stocks suffisants du deuxième étalon international de concentrés de facteurs II, IX et X de la coagulation sanguine, humains, et qu'il n'était pas urgent de disposer d'une préparation de remplacement, mais il a cependant approuvé l'harmonisation des activités de standardisation biologique de l'OMS

de petite taille, une formulation dans le plasma a paru la plus appropriée. Un lot important de cette préparation a été réparti en ampoules et une étude collective est en cours.

Thromboplastine

Le Comité a été informé d'une offre de l'United States Pharmacopeia concernant une préparation de thromboplastine humaine recombinante susceptible de servir de préparation de remplacement pour la deuxième préparation internationale de référence de thromboplastine humaine simple, et que cette substance n'avait pas été étalonnée par rapport à la préparation internationale de référence actuelle. Le Comité a salué cette offre mais n'a pas souhaité prendre de décision dès maintenant, une étude collective étant en cours.

Thromboplastine de lapin, simple

Le Comité a pris note du rapport d'une étude collective, organisée par l'Hôpital universitaire de Leyde et réalisée dans 19 laboratoires de 15 pays, sur une substance de remplacement candidate pour la deuxième préparation internationale de référence de thromboplastine de lapin, simple, dont les stocks sont épuisés (BS/95.1796). La substance candidate s'est montrée stable. Sur la base des résultats de l'étude, le Comité a constitué la préparation, initialement identifiée par le numéro 1020 et portant le code RBT/90, en troisième réactif international de référence pour la thromboplastine de lapin, simple, et lui a attribué un indice international de sensibilité (ISI) de 1,0.[1]

Inhibiteur de la voie du facteur tissulaire

Le Comité a noté qu'à la suite du rapport de sa quarante-cinquième réunion (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 17), l'étude collective portant sur le titrage de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire dans des échantillons de plasma et dans des préparations recombinantes avait été achevée (BS/95.1803). Comme les résultats n'avaient pas clairement démontré la nécessité d'une substance internationale de référence, le Comité est convenu de ne pas poursuivre ces travaux sauf si un besoin se manifestait dans le cadre du développement de produits à usage thérapeutique, auquel cas il devrait revoir sa décision.

[1] La nouvelle substance de référence est qualifiée de «troisième» réactif international de référence conformément à la décision prise par le Comité lors de sa trente-septième réunion (OMS, Série de Rapports techniques, N° 760, 1987, p. 17).

Activateur tissulaire du plasminogène dans le plasma

Le Comité a été informé que le deuxième étalon international d'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), humain, n'était pas satisfaisant pour l'étalonnage des titrages du t-PA dans des liquides biologiques complexes comme le plasma ou les liquides de cultures cellulaires. Il semble y avoir une absence de parallélisme entre les courbes dose-réponse du t-PA plasmatique et du t-PA purifié.

Le Comité a été informé que le National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar avait réalisé une étude collective pour comparer la teneur en antigène t-PA d'un échantillon de plasma normal avec celle d'une substance de référence candidate consistant en plasma normal supplémenté en t-PA recombinant. Cependant, les résultats de l'étude ont indiqué que l'emploi d'une substance de référence commune ne réduisait pas la variabilité interlaboratoires des titrages du plasma normal par rapport à la variabilité obtenue lorsque les laboratoires participants utilisaient leurs propres substances de référence.

Folate du sang total

Le Comité a noté la nécessité d'une substance internationale de référence pour standardiser la mesure du folate sanguin par différentes méthodes, et a été informé qu'une étude pilote collective réalisée par le National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar et par le St Bartholomew's Hospital de Londres avait été faite sur une substance candidate constituée d'un hémolysat préparé dans l'acide ascorbique comme stabilisant (BS/95.1806). Le Comité a également noté que certaines ampoules de cette préparation avaient été soumises à une dessiccation secondaire afin de déterminer les conditions de lyophilisation optimales. Les études de dégradation accélérée ont indiqué qu'une dessiccation secondaire pouvait assurer une plus grande stabilité à long terme que la lyophilisation seule. L'étude pilote a donné des résultats suffisamment encourageants pour justifier la poursuite des études sur la stabilité et l'utilisation potentielle de la substance préparée dans l'acide ascorbique pour les titrages. En conséquence, une vaste étude collective sur la substance candidate a été prévue.

Cytokines

Interféron gamma humain

Le Comité a noté que les stocks du premier étalon international d'interféron humain (HuIFN-γ), une préparation d'interféron gamma

d'origine humaine, étaient presque épuisés (BS/95.1801). Il a également noté que le premier étalon international d'interféron gamma humain recombinant, établi en 1994, pouvait être utilisé comme seul étalon international pour l'étalonnage des autres préparations d'interféron gamma utilisées comme étalons nationaux ou de travail, qu'elles soient d'origine humaine ou recombinantes. Le Comité, suivant la recommandation de la consultation informelle de l'OMS sur les étalons de cytokines (voir p. 6), a supprimé le premier étalon international d'interféron humain (HuIFN-γ), mais a recommandé de conserver une quantité convenable du stock restant pour le cas où cet étalon serait nécessaire dans une future étude collective.

Interleukine-8

Le Comité a pris note du rapport d'une étude collective sur plusieurs préparations d'interleukine-8, utilisant une vaste gamme de titrages biologiques *in vitro* et de titrages immunologiques, réalisée dans 30 laboratoires de 12 pays (BS/95.1820). Le Comité a constitué l'une des préparations utilisées, portant le code 89/520, en premier étalon international d'interleukine-8 et a attribué au contenu de chaque ampoule une activité de 1000 unités internationales.

Protéine 3 de liaison au facteur de croissance de type insulinique

Le Comité a pris note du rapport d'une étude collective sur une préparation de protéine 3 de liaison au facteur de croissance de type insulinique, humaine, recombinante, réalisée par 10 laboratoires de huit pays (BS/95.1816). Le Comité a été informé que, bien que la substance naturelle soit glycosylée, au moment du lancement du projet la seule substance recombinante disponible était non glycosylée. L'étude collective a montré que la substance candidate examinée ne présentait guère d'intérêt, et le Comité a décidé de ne pas la constituer en substance internationale de référence. Il a cependant demandé au National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar de se procurer une préparation convenable de substance glycosylée susceptible de servir de substance de référence candidate, et d'organiser une étude collective.

Substances endocriniennes et apparentées

Hormone folliculostimulante

Le Comité a pris note du rapport d'une étude collective comparant deux préparations d'hormone folliculostimulante (FSH)

recombinante et une préparation de FSH urinaire purifiée (urofollitropine) avec le troisième étalon international d'hormone folliculostimulante et d'hormone lutéinisante et avec le premier étalon international d'hormone folliculostimulante hypophysaire humaine. L'étude a été réalisée dans 27 laboratoires de 12 pays (BS/95.1819). Le Comité a été informé de la relation complexe entre les différentes substances de référence établies pour l'étalonnage des préparations de FSH. L'étude a conclu entre autres que les étalons internationaux susmentionnés ne conviennent pas pour l'étalonnage des trois nouvelles préparations et en particulier que le troisième étalon international d'hormone folliculostimulante et d'hormone lutéinisante ne convient pas pour la standardisation de l'urofollitropine. Il est également apparu qu'aucune des substances étudiées ne convenait comme étalon pour le titrage immunologique de la FSH. Au vu de ces résultats, le Comité a constitué la préparation portant le code 92/512 en premier étalon international d'urofollitropine et a attribué au contenu de chaque ampoule une activité de 121 unités internationales. Il a également constitué la préparation portant le code 92/642 en premier étalon international d'hormone folliculostimulante humaine recombinante et a attribué au contenu de chaque ampoule une activité de 138 unités internationales. Ces deux étalons internationaux sont destinés aux titrages biologiques, mais non aux titrages immunologiques, des préparations de FSH correspondantes.

L'étude n'ayant pas permis d'établir une substance de référence pour le titrage immunologique des préparations de FSH, le Comité a demandé au National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar de continuer à examiner ce problème et de tenir le Comité informé.

Ostéopoïétine

Le Comité a noté que l'ostéopoïétine, un facteur ostéogène isolé de l'urine chez l'enfant, favorise la régénération osseuse et est intéressante en tant qu'agent thérapeutique potentiel (BS/95.1809). En raison du grand nombre de projets en attente d'être classés comme prioritaires pour les travaux des laboratoires internationaux, le Comité a souhaité éviter d'engager prématurément des ressources, et a par conséquent demandé au National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar de suivre les progrès biomédicaux et de le tenir informé en temps utile quant à la nécessité d'une substance internationale de référence pour l'ostéopoïétine.

Toxines

Endotoxine

Le Comité a noté que la substance offerte par l'United States Pharmacopeia (USP) comme préparation de remplacement candidate pour le premier étalon international d'endotoxine pour le test de gélification d'un lysat d'amœbocytes de limule avait été répartie en flacons. Il a noté avec satisfaction qu'il avait été tenu compte des observations qu'il avait formulées à sa précédente réunion (OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 21) lors de la conception de l'étude collective portant sur toutes les méthodes d'épreuve, qui doit démarrer prochainement.

© Organisation mondiale de la Santé
OMS, Série de Rapports techniques. N° 872, 1998

Annexe 1
Laboratoires agréés par l'OMS pour la production de vaccin antiamaril

Cette liste remplace l'annexe 5 du rapport: OMS, Série de Rapports techniques, N° 822, 1992.

Bio-Manguinhos
Fondation Oswaldo Cruz
Rio de Janeiro
Brésil

Connaught Laboratories Inc.
Swiftwater, PA
Etats-Unis d'Amérique

Evans Medical
Speke
Liverpool
Angleterre

Institut de la poliomyélite et des encéphalites virales
Moscou
Fédération de Russie

Institut Pasteur de Dakar
Dakar
Sénégal

Pasteur Mérieux Sérums et Vaccins
Marcy l'Etoile
France

Institut Robert Koch
Berlin
Allemagne

© Organisation mondiale de la Santé
OMS, Série de Rapports techniques, N° 872, 1998

Annexe 2
Normes relatives au vaccin antiamaril
(Normes N° 3 pour les Substances biologiques, révision 1995)

Introduction 33

Considérations générales 34

Partie A. Normes relatives à la fabrication 36
A.1 Définitions 36
A.2 Certification de la sous-souche de virus 17D utilisée pour la fabrication du vaccin 37
A.3 Normes générales de fabrication 38
A.4 Contrôle de la production 38
A.5 Répartition et récipients 46
A.6 Epreuves de contrôle du lot final 46
A.7 Dossiers 49
A.8 Echantillons 49
A.9 Etiquetage 49
A.10 Distribution et expédition 50
A.11 Stockage et date limite d'utilisation 50

Partie B. Normes relatives au contrôle national 50
B.1 Généralités 50
B.2 Mise en circulation et certification 51

Auteurs 51

Remerciements 51

Bibliographie 52

Appendice 1
Exemple, à titre indicatif, de protocole récapitulatif pour la production et le contrôle du vaccin antiamaril 54

Appendice 2
Modèle de certificat autorisant la mise en circulation du vaccin antiamaril par les autorités nationales de contrôle 69

Appendice 3
Techniques d'évaluation de l'activité du vaccin antiamaril 70

Introduction

La fièvre jaune est une fièvre hémorragique virale qui, d'après les estimations, touche 200000 personnes par an dans le monde et provoque 30000 décès. Le taux de létalité peut atteindre 20 à 80% chez les sujets gravement atteints hospitalisés (*1*). Le taux de létalité global est cependant plus faible.

Le virus de la fièvre jaune est de petite taille (35 à 45 nm) et consiste en un nucléoïde contenant un ARN monocaténaire, entouré par une enveloppe lipoprotéique. Le génome viral a été entièrement séquencé et contient 10862 nucléotides (*2*). L'enveloppe lipoprotéique contient une glycoprotéine unique comportant des déterminants antigéniques spécifiques de type et de groupe.

La fièvre jaune a été pour la première fois distinguée du paludisme, de la dengue et des autres maladies tropicales au cours d'une série d'épidémies qui ont ravagé la Barbade, Cuba, la Guadeloupe et le Mexique entre 1647 et 1649. Depuis, des épidémies reconnues de fièvre jaune ont périodiquement frappé certaines régions des Amériques et d'Afrique. En 1900, une commission dirigée par le médecin américain Walter Reed a confirmé que la maladie était transmise d'une personne à l'autre par un moustique, *Aedes aegypti*, hypothèse qui avait déjà été émise par le médecin cubain Carlos Finlay en 1881 (*3*).

Il existe deux types épidémiologiques de transmission du virus de la fièvre jaune: le cycle urbain et le cycle sylvestre (également appelé cycle de brousse ou cycle sylvatique). Ces deux types conduisent à une maladie identique sur le plan clinique, car ils impliquent le même virus. Dans les Amériques, le virus de la fièvre jaune suit actuellement un cycle sylvestre endémique, et provoque chaque année plusieurs centaines de cas d'infection chez des travailleurs forestiers non immuns. En Afrique, le virus de la fièvre jaune suit à la fois un cycle urbain et un cycle sylvestre, et la maladie quitte parfois le cycle endémique pour produire de vastes épidémies frappant un grand nombre de sujets non immuns.

Deux vaccins antiamarils vivants atténués ont été mis au point dans les années 30: le vaccin à base de souche française neurotrope, dérivé d'un virus humain ayant subi des passages en cerveau de souris, et le vaccin "17D", préparé à partir de la souche 17D de virus humain ayant subi des passages sur œufs de poule embryonnés.

Actuellement, le vaccin 17D est le seul type de vaccin antiamaril produit, car le vaccin à base de souche neurotrope a été associé à une

incidence élevée de réactions encéphalitiques chez l'enfant (*4*). Le vaccin 17D a été mis au point par Theiler et Smith en 1937.

Plus de 200 millions de doses de vaccin 17D ont été administrées, et ce vaccin s'est montré l'un des plus sûrs jamais mis au point. Il est également très efficace pour lutter contre la fièvre jaune au cours de flambées et en périodes interépidémiques. En 1990, le groupe consultatif mondial du Programme élargi de vaccination a recommandé que tous les pays soumis au risque de fièvre jaune fassent figurer le vaccin antiamaril dans leurs programmes vaccinaux de routine. En 1992, 16 des 33 pays d'Afrique concernés avaient incorporé ce vaccin dans leur programme national de vaccination.

Des Normes relatives au vaccin antiamaril (Normes N° 3 pour les Substances biologiques) ont été formulées par un groupe d'étude de l'OMS en 1958 (*5*). Elles étaient fondées sur les recommandations du premier Comité OMS d'experts du Vaccin antiamaril (*6*), et s'appliquaient au vaccin préparé à partir d'une souche convenable de virus de la fièvre jaune, destiné à l'administration par voie sous-cutanée. La conformité aux Normes était la condition de base de l'approbation du vaccin antiamaril utilisé pour la vaccination et la revaccination contre la fièvre jaune dans le cadre de l'établissement des certificats de vaccination pour les voyages internationaux (*7*), approbation qui n'a été donnée qu'au vaccin préparé à partir d'un virus de semence dérivé de la souche 17D de virus de la fièvre jaune. Les Normes ont également été utilisées par les autorités nationales pour le contrôle et l'approbation du vaccin antiamaril utilisé dans les programmes nationaux de vaccination. En 1969, le vingt-deuxième Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique est convenu que les progrès de la virologie en général, et notamment ceux de la fabrication et du contrôle des vaccins antiamarils, justifiaient une révision des normes existantes, en particulier du point de vue de leur application nationale et internationale (*8*). En 1975, le vingt-septième Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique a formulé une version révisée des Normes relatives au vaccin antiamaril (*9*). Depuis 1975, on a encore acquis davantage d'expérience de la préparation du vaccin antiamaril, et une nouvelle révision des Normes a en conséquence été préparée.

Considérations générales

Le vaccin antiamaril a fait la preuve de son innocuité. Seuls 19 cas d'encéphalite pour lesquels il existe une relation temporelle avec l'administration du vaccin antiamaril préparé à partir de la souche

virale 17D ont été rapportés, pour la plupart chez l'enfant, alors que plus de 200 millions de doses ont été administrées depuis 1945. Tous ces accidents, sauf six, étant survenus chez des enfants vaccinés à l'âge de quatre mois ou moins, un tableau d'experts a recommandé de ne pas administrer en routine le vaccin antiamaril avant l'âge de six mois (*10,11*).

Dans le passé, certains problèmes ont été liés à la sous-atténuation ou à la suratténuation de la souche 17D au cours des passages sur hôte. Ces problèmes ont été résolus grâce à l'établissement d'un système de lots de virus de semence. Aujourd'hui, plusieurs sous-souches sont utilisées pour la fabrication du vaccin 17D (*12*). Une étude détaillée de la variation génétique et antigénique au sein de ces différentes sous-souches, utilisant la cartographie des oligonucléotides et l'analyse par anticorps monoclonaux, a montré une homologie de 98 à 100% de la séquence d'ARN entre les différentes sous-souches, ce qui démontre leur très grande similitude génétique et antigénique (*13*).

Bien que dans tous les pays on utilise maintenant un virus de semence exempt de virus de la leucose aviaire (VLA), certains pays autorisent la production du vaccin dans des œufs de poule embryonnés dans lesquels l'absence de ce virus n'a pas été démontrée. Cette façon de faire peut être justifiée lorsque le coût et la difficulté d'obtention d'œufs exempts de VLA limiteraient la disponibilité du vaccin antiamaril, surtout lorsqu'on sait, d'après les données épidémiologiques, qu'il n'existe aucune relation entre la vaccination contre la fièvre jaune et l'apparition de leucémies, de lymphomes ou d'autres cancers (*14*). Pour cette raison, les présentes Normes révisées ne spécifient pas que les œufs doivent être exempts de VLA.

Il est important d'assurer que les nouveaux mélanges de virus de semence, qu'il s'agisse de lots-mères ou de lots de semence de travail, possèdent un neurotropisme et un viscérotropisme se situant dans des limites dépourvues de risque. L'épreuve d'innocuité correspondante, réalisée chez le singe, a donc été conservée dans les Normes révisées.

Une modification importante des Normes porte sur l'inclusion d'une épreuve de thermostabilité du vaccin, à titre de norme et non plus de recommandation (*15*). Chaque lot de vaccin antiamaril devra en conséquence faire l'objet d'une épreuve d'activité avant et après stockage à 37°C pendant deux semaines.

Le National Institute for Biological Standards and Control de Potters Bar distribue la préparation internationale de référence de sérum antiamaril. Une telle préparation est nécessaire comme base de

comparaison des réponses en anticorps dans l'épreuve de neurovirulence chez le singe. L'OMS peut fournir un virus de semence primaire pour la fabrication du vaccin antiamaril (*16*).

Chacune des sections qui suivent constitue une recommandation. Les parties de chaque section qui sont imprimées en gros caractères ont été rédigées sous forme de normes, de manière que les administrations sanitaires puissent, si elles le désirent, les inclure telles quelles dans des normes nationales définitives. Les parties de chaque section qui sont imprimées en petits caractères sont des remarques ou des conseils. Pour faciliter l'autorisation de mise sur le marché et la distribution internationale des vaccins produits en conformité avec les présentes Normes, un protocole récapitulatif de notification des résultats des épreuves est donné à l'appendice 1. On trouvera à l'annexe 4 du présent Rapport technique de l'OMS un modèle de protocole récapitulatif pour la mise en circulation des lots de vaccins viraux.

Il est recommandé aux pays qui désireraient adopter les présentes Normes comme base de leur réglementation nationale relative au vaccin antiamaril de n'autoriser de modifications que si les Normes modifiées assurent au vaccin un degré d'innocuité et d'activité au moins égal à celui qui est prévu par les Normes originales. Il est souhaitable que l'Organisation mondiale de la Santé soit informée de telles modifications.

Partie A. Normes relatives à la fabrication

A.1 Définitions

A.1.1 *Nom international et nom commun*

Le nom international est "Vaccinum febris flavae". Le nom commun doit être l'équivalent du nom international dans la langue du pays d'origine.

L'emploi du nom international devra être réservé aux vaccins qui satisfont aux Normes énoncées ci-après.

A.1.2 *Définition descriptive*

Le vaccin antiamaril consiste en une préparation lyophilisée de virus de la fièvre jaune (*Flavivirus hominis*) viable, atténué. La préparation doit satisfaire à toutes les normes énoncées ci-après.

A.1.3 *Substances internationales de référence*

Une préparation internationale de référence de sérum antiamaril est disponible auprès du National Institute for Biological Standards and

Control, Potters Bar, Angleterre. Un sérum témoin non immun est également disponible. Les échantillons sont distribués gratuitement aux laboratoires nationaux de contrôle qui en font la demande.

A.1.4 *Terminologie*

Les définitions qui suivent ne sont données qu'aux fins des présentes Normes.

Lot de semence primaire ou *lot-mère de semence.* Quantité de suspension virale traitée au cours d'une même opération de production et de composition uniforme. Elle est utilisée pour la préparation des lots de semence secondaires (de travail).

Lot de semence secondaire ou *lot de semence de travail.* Quantité de suspension virale traitée au cours d'une même opération de production, de composition uniforme, entièrement caractérisée, et n'ayant subi qu'un passage de plus que le lot de semence primaire. Le matériel prélevé à partir des lots de semence secondaires sert à inoculer les œufs embryonnés en vue de la préparation du vaccin.

Récolte unique. Quantité de suspension virale dérivée de tissus de la même origine que les tissus inoculés avec le même lot de semence de travail, recueillie et traitée lors d'une même opération de production.

Produit final en vrac. Matériel préparé à partir d'une ou plusieurs récoltes uniques dans le récipient à partir duquel seront remplis les récipients définitifs.

Lot de répartition ou *lot final.* Ensemble des récipients définitifs scellés contenant le vaccin fini et ayant été exposés aux mêmes risques de contamination pendant les opérations de remplissage et de lyophilisation. Tous les récipients définitifs doivent donc avoir été remplis à partir d'un seul récipient de produit final en vrac en une seule et même opération, et avoir été lyophilisés dans des conditions normalisées dans la même enceinte de lyophilisation.

Unité formatrice de plage (*UFP*). La plus petite quantité d'une suspension virale capable de former une plage sur des cultures en couche monocellulaire.

Dose létale médiane pour la souris (DL_{50} *souris*). Quantité de suspension virale qui tue 50% des souris auxquelles elle a été injectée.

A.2 Certification de la sous-souche de virus 17D utilisée pour la fabrication du vaccin

Le lot de semence de la sous-souche de virus 17D de la fièvre jaune utilisé pour la production du vaccin antiamaril devra être identifié par des dossiers donnant en particulier des renseignements sur l'origine

de la sous-souche, sur la méthode employée pour l'atténuer et sur le nombre de passages à partir duquel l'atténuation et l'immunogénicité ont été démontrées lors d'une évaluation clinique.

L'innocuité et l'immunogénicité des lots de semence primaires et secondaires de virus de la fièvre jaune utilisés pour la production du vaccin devront avoir été prouvées par des épreuves de laboratoire appropriées (voir section A.4 des présentes Normes) et celles du lot de semence primaire par des essais cliniques sur des personnes sensibles à la fièvre jaune. Seuls les lots de semence approuvés par l'autorité nationale de contrôle seront utilisés.

Les lots de semence déjà certifiés peuvent être utilisés.

Un lot primaire de semence approprié (213–77) peut être obtenu auprès de l'OMS (*16*).

A.3 Normes générales de fabrication

Les normes générales de fabrication qui figurent dans les Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques (*17*) et des produits biologiques (*18*) s'appliquent aux établissements producteurs de vaccin antiamaril. En outre, l'immunité vis-à-vis de la fièvre jaune de toutes les personnes affectées à la production et au contrôle du vaccin devra être démontrée.

A.4 Contrôle de la production

A.4.1 *Contrôle des matières premières*

A.4.1.1 Tissus pour la production du virus

Les virus destinés à la préparation des lots-mères de semence et des lots de semence de travail devront être cultivés sur des tissus d'embryons de poulets provenant d'un élevage fermé, en bonne santé et exempt d'agents pathogènes spécifiques. Des contrôles seront faits régulièrement pour s'assurer que l'élevage est indemne d'agents pathogènes pour les oiseaux. L'autorité nationale de contrôle peut toutefois modifier ces normes lorsque le coût et la difficulté d'obtention de tels tissus peuvent limiter la disponibilité du vaccin et lorsque l'innocuité et l'efficacité du vaccin produit selon les normes modifiées ont été démontrées.

Il peut être nécessaire de contrôler, par exemple, l'absence des agents suivants: *Mycobacterium avium*, avipoxvirus, virus de la leucose aviaire et autres rétrovirus aviaires, virus de la maladie de Newcastle et autres virus para-influenza aviaires, virus de l'encéphalomyélite infectieuse aviaire, de la laryngotrachéite infectieuse aviaire, de la réticulo-endothéliose, de la maladie de Marek, de la maladie de Gumboro, *Haemophilus paragallinarum*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Mycoplasma gallisepticum* et *Mycoplasma synoviae*.

Dans certains pays, tous les oiseaux sont soumis à un prélèvement de sang lors de l'établissement de la colonie; ensuite, on procède chaque mois à

un prélèvement de sang sur 5% des oiseaux. Dans les échantillons de sérum ainsi obtenus, on vérifie l'absence d'anticorps contre les agents pathogènes pour l'oiseau considéré. Tout oiseau qui meurt sera soumis à un examen destiné à déterminer la cause de cette mort.

Les virus destinés à la préparation de tous les lots de production du vaccin devront être cultivés sur des tissus d'embryons de poulets provenant d'un élevage sain. Le contrôle de l'élevage ou des embryons comprendra au moins des épreuves permettant d'exclure l'infection par *Salmonella* spp., *Mycobacterium avium* et les avipoxvirus. L'élevage ne devra pas avoir été vacciné contre la maladie de Newcastle avec du virus vaccin vivant.

Dans certains pays, l'autorité nationale de contrôle exige qu'il soit établi, par des épreuves appropriées, que le tissu utilisé pour la production de vaccin est exempt de VLA.

Il est recommandé que les œufs proviennent de jeunes oiseaux.

A.4.1.2 Système des lots de semence

La production du vaccin doit être fondée sur le système des lots-mères de semence et des lots de semence de travail. Tous les lots de semence doivent être conservés à une température égale ou inférieure à –60°C. Les lots de semence primaires et secondaires ne doivent contenir aucune protéine humaine, ni sérum ou antibiotiques ajoutés.

Dans certains laboratoires, les lots-mères de semence et les lots de semence de travail sont conservés dans plusieurs endroits.

Il devra être démontré, par des épreuves appropriées (A.4.1.1 et A.4.1.5), que les lots de semence primaires et secondaires sont exempts de VLA, de mycoplasmes et d'autres agents contaminants.

L'inoculum utilisé pour infecter les tissus servant à la production du vaccin doit être un lot de semence de travail n'ayant pas subi de passage intermédiaire, afin de garantir qu'il ne sera fabriqué aucun vaccin séparé par plus d'un passage d'un lot de semence ayant satisfait à toutes les épreuves d'innocuité.

A.4.1.3 Epreuve d'innocuité chez le singe

Les nouveaux lots-mères de semence et lots de semence de travail seront soumis à une épreuve sur un groupe de dix singes en vue de déterminer leur viscérotropisme, leur immunogénicité et leur neurotropisme. Pour l'épreuve de neurotropisme, les singes ayant reçu une injection du lot de semence à éprouver sont comparés avec un groupe similaire de singes inoculés avec une préparation de virus de référence. Le virus de référence sera approuvé par l'autorité nationale de contrôle.

Les singes doivent être de l'espèce *Macaca mulatta* (singe rhésus) ou *Macaca fascicularis* (singe cynomolgus), et doivent avoir été reconnus non immuns contre la fièvre jaune immédiatement avant l'injection du virus de semence, être en bonne santé et ne pas avoir subi antérieurement d'inoculation intracérébrale ou intrarachidienne. En outre, ils ne doivent pas avoir été inoculés, par quelque voie que ce soit, par des virus neurotropes ou des antigènes apparentés au virus de la fièvre jaune.

On emploiera pour l'épreuve une dose de 0,25 ml contenant l'équivalent de 5000 DL_{50} souris au moins et 50000 DL_{50} souris au plus, le titrage étant effectué par la méthode décrite à l'appendice 3. La dose d'épreuve sera injectée, sous anesthésie, dans un lobe frontal de chaque singe, et les animaux seront maintenus en observation pendant 30 jours au minimum.

Epreuve de viscérotropisme. La préparation à éprouver devra satisfaire au critère de viscérotropisme (indiqué par la quantité de virus circulant) comme suit: des sérums prélevés sur chacun des singes d'épreuve les deuxième, quatrième et sixième jours après l'injection de la dose d'épreuve seront inoculés à des dilutions de 1:10, 1:100 et 1:1000, dans au moins quatre récipients de cultures cellulaires (ou par voie intracérébrale, en fractions de 0,03 ml, à au moins six souris) par dilution, comme indiqué à l'appendice 3. La quantité de virus présente dans 0,03 ml de sérum ne doit dans aucun cas dépasser l'équivalent de 500 DL_{50} souris (ou l'équivalent en UFP) (voir section A.6.2) et ne peut excéder l'équivalent de 100 DL_{50} souris que dans un seul cas (des techniques appropriées de détermination de l'activité sont indiquées à l'appendice 3).

Epreuve d'immunogénicité. Les sérums devront satisfaire au critère de teneur suffisante en anticorps neutralisant le virus (immunogénicité) comme suit: au moins 90% des singes d'épreuve devront être devenus immuns dans les 30 jours suivant l'injection de la dose d'épreuve; la vérification sera faite par examen de leur sérum au moyen de l'épreuve de neutralisation du virus de la fièvre jaune décrite ci-après.

> Dans certains pays, il a été démontré qu'à faible dilution, certains sérums contiennent des inhibiteurs non spécifiques qui modifient cette épreuve. L'autorité nationale de contrôle peut exiger que le sérum soit traité de manière à éliminer ces substances inhibitrices.

Des dilutions de 1:10, 1:40 et 1:160 de sérum de chacun des singes seront mélangées avec un volume égal de virus vaccin 17D à une dilution qui se sera révélée donner un nombre optimal de plages dans un titrage effectué selon une des méthodes décrites à l'appendice 3.

Les mélanges sérum-virus seront incubés au bain-marie à 37°C pendant une heure puis refroidis dans un bain d'eau glacée avant que chaque mélange ne soit inoculé dans une série de quatre boîtes de cultures cellulaires à raison de 0,2 ml par boîte. Les boîtes seront ensuite manipulées comme indiqué à l'appendice 3. En outre, dix boîtes seront inoculées de la même façon avec la même quantité de virus plus un volume égal d'une dilution à 1:10 de sérum de singe qu'on sait dépourvu d'anticorps neutralisant le virus de la fièvre jaune. A la fin de la période d'observation, on comparera le nombre moyen de plages dans les boîtes ayant reçu du virus plus du sérum non immun et le nombre moyen de plages dans celles qui ont reçu du virus plus des dilutions du sérum de chaque singe. Le lot de semence satisfait à l'épreuve d'immunogénicité si la proportion de singes éprouvés dont le sérum à la dilution de 1:10 ne réduit pas de 50% le nombre de plages par rapport aux boîtes contenant du sérum non immun ne dépasse pas 10%.

Epreuve de neurotropisme. On comparera les singes du groupe d'épreuve avec dix singes ayant reçu une injection de virus de référence pour rechercher les manifestations cliniques d'encéphalite et évaluer la gravité des lésions histologiques du système nerveux (*19, 20*).

> Il ne devra pas y avoir de différence entre les singes ayant reçu une injection du virus d'épreuve et ceux ayant reçu le virus de référence quant au début et à la durée de la réaction fébrile.

Les singes seront examinés quotidiennement pendant 30 jours par un personnel connaissant bien les signes cliniques de l'encéphalite chez les primates.

> Si nécessaire, les animaux peuvent être retirés de leur cage pour permettre la recherche des signes de faiblesse motrice ou de spasticité, selon des méthodes décrites ailleurs (*20*).

Les signes d'encéphalite tels que parésie, incoordination, léthargie, tremblements ou spasticité devront recevoir une note correspondant à leur gravité. Chaque jour, tous les singes participant à l'épreuve recevront une note d'après l'échelle suivante:

1: fourrure hérissée, inappétence;
2: voix aiguë, inactivité, déplacements lents;
3: tremblements violents, tremblements fins, incoordination, faiblesse des membres;
4: inaptitude à se tenir debout, paralysie des membres, ou mort de l'animal.

Un singe qui meurt reçoit une note quotidienne de 4 du jour de la mort au jour 30.

Pour un singe donné, la note clinique est la moyenne des notes quotidiennes et la note clinique pour un groupe est la moyenne arithmétique des notes individuelles des singes. Le lot de semence satisfait au critère de neurotropisme si la note de gravité clinique des singes inoculés avec le virus d'épreuve ne dépasse pas celle des singes inoculés avec le virus de référence.

On examinera les renflements cervical et lombaire de la moelle épinière et des structures spécifiques à cinq niveaux du cerveau (*20*) (voir appendice 1). Le renflement cervical et le renflement lombaire de la moelle épinière seront tous deux divisés en six blocs égaux: les prélèvements seront déshydratés et inclus dans de la paraffine, et on fera des coupes de 15 µm qu'on colorera à la gallocyanine. On fera dans chaque bloc une coupe constituée de deux demi-coupes.

On prélèvera des blocs de tissu cérébral de 3–4 mm d'épaisseur en faisant des coupes frontales comme suit:

Bloc I: corps strié au niveau du chiasma optique;
Bloc II: thalamus au niveau des corps mamillaires;
Bloc III: mésencéphale au niveau des tubercules quadrijumeaux antérieurs;
Bloc IV: pont de Varole et cervelet au niveau des olives supérieures;
Bloc V: bulbe rachidien au niveau du milieu des olives inférieures.

Ces blocs seront déshydratés et inclus dans de la paraffine, et on fera des coupes de 15 µm qu'on colorera à la gallocyanine. On fera dans chaque bloc une coupe constituée de deux demi-coupes.

Les coupes seront examinées au microscope et on attribuera une note à chaque demi-coupe du renflement lombaire et du renflement cervical de la moelle épinière et aux structures (voir appendice 1) de chaque demi-coupe cérébrale, selon le système de notation suivant:

1 (lésions minimes): un à trois petits infiltrats inflammatoires focaux. Quelques neurones dégénérés ou détruits;
2 (lésions modérées): infiltrats inflammatoires focaux plus étendus. Dégénérescence ou destruction d'un tiers au maximum des neurones;
3 (lésions graves): dégénérescence ou destruction de 33 à 90% des neurones. Infiltration inflammatoire focale ou diffuse modérée;
4 (lésions massives): dégénérescence ou destruction de plus de 90% des neurones. Réaction inflammatoire variable, souvent grave.

Chaque bloc cérébral contient plusieurs structures anatomiques qui contribuent de différentes manières à l'évaluation d'un prélèvement.

Par exemple, certaines structures permettent de distinguer de façon plus reproductible que d'autres les lots de semence et les vaccins antiamarils acceptables et non acceptables (*20*). Ces structures sont appelées régions discriminantes, alors que les structures plus sensibles à la réplication du virus sont appelées régions cibles. Bien que les singes rhésus et cynomolgus soient tous deux utilisables pour cette épreuve, leurs régions discriminantes et cibles ne sont pas les mêmes: la principale différence réside dans le fait que chez le macaque cynomolgus les renflements cervical et lombaire de la moelle épinière sont des régions cibles alors que chez le singe rhésus ce sont des régions discriminantes. Les notes figurant au bas des tableaux sur les fiches de travail (appendice 1) indiquent en détail les régions cibles et discriminantes pour chaque espèce. Les fiches de travail énumèrent également d'autres structures anatomiques présentes dans les coupes cérébrales mais qui ne figurent pas dans l'évaluation d'un prélèvement car elles ne sont que rarement affectées par le virus (régions épargnées).

Pour chaque singe, on calculera trois notes: régions discriminantes seules, régions cibles seules, régions discriminantes plus régions cibles. Les notes seront calculées comme indiqué sur les fiches de travail données en exemple à l'appendice 1 (p. 54). On calculera également la note moyenne générale pour chaque groupe de singes, qui sera la moyenne arithmétique des notes individuelles des singes pour les régions discriminantes seules et pour les régions discriminantes plus les régions cibles. Ces deux notes moyennes générales serviront à déterminer l'acceptabilité d'un lot de virus de semence. Le virus satisfait aux critères histologiques de l'épreuve de neurotropisme si les notes moyennes générales pour les singes d'épreuve ne sont pas significativement supérieures (au niveau de signification de 5%) aux notes moyennes générales pour les singes ayant reçu le virus de référence.

Le lot de virus de semence satisfait à l'épreuve de neurotropisme s'il satisfait à la fois aux critères cliniques et histologiques.

A.4.1.4 Epreuve d'identité

On réalisera une épreuve d'identité sur au moins un récipient de chaque lot-mère de semence et de chaque lot de semence de travail, selon l'une des techniques décrites à la section A.6.1.

A.4.1.5 Epreuves de stérilité sur les lots de semence primaires et secondaires

Chaque lot de virus de semence contenu dans les récipients définitifs doit satisfaire aux épreuves décrites dans la Partie A, sections 5.2 et

5.3, des Normes révisées N° 6 pour les Substances biologiques (Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques) (*21*).[1]

A.4.2 *Epreuves sur œufs non inoculés*

Si la surveillance de l'élevage fournisseur d'œufs embryonnés n'est pas sous la responsabilité directe du fabricant de vaccin, on devra procéder au contrôle ci-après.

Un échantillon de 2% et, dans tous les cas, d'au moins 20 (et au plus 50) œufs embryonnés non inoculés faisant partie du lot utilisé pour la production du vaccin sera incubé dans les mêmes conditions que les œufs inoculés. Au moment de la récolte du virus, les œufs non inoculés seront traités de la même manière que les œufs inoculés et il devra être démontré, selon des méthodes approuvées par l'autorité nationale de contrôle, que l'extrait des embryons témoins est exempt d'agents hémagglutinants et d'autres agents contaminants.

A.4.3 *Récoltes uniques*

Après inoculation et incubation à température contrôlée, seuls seront récoltés les embryons de poulets vivants et typiques. Leur âge au moment de la récolte de virus sera calculé à partir de l'introduction initiale de l'œuf dans la couveuse, et il ne dépassera pas 12 jours. Après homogénéisation et centrifugation, l'extrait embryonnaire sera conservé à une température égale ou inférieure à –60°C jusqu'à traitement ultérieur.

A.4.3.1 Epreuves de stérilité

L'extrait embryonnaire constituant une récolte unique sera soumis aux épreuves de stérilité bactérienne et fongique et d'absence de mycoplasmes décrites à la Partie A, sections 5.2 et 5.3, des Normes révisées N° 6 pour les Substances biologiques (Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques) (*21*).[1]

A.4.3.2 Titrage du virus

La teneur en virus vivant sera déterminée par titrage en cultures cellulaires par comparaison avec une préparation de référence de virus de la fièvre jaune comme indiqué à l'appendice 3.

---

[1] Voir l'amendement 1995 aux Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques, section 5.3, *Epreuve de stérilité relative aux mycoplasmes* (Annexe 3, p. 73 du présent rapport).

A.4.4 ***Produit final en vrac***

On préparera le produit final en vrac à partir d'une ou plusieurs récoltes uniques, et on le soumettra aux épreuves ci-dessous, à moins qu'elles n'aient déjà été effectuées sur chaque récolte unique. Dans tous les cas, on soumettra le mélange de virus à l'épreuve de stérilité. Les échantillons qui ne sont pas éprouvés immédiatement seront conservés à une température égale ou inférieure à –60°C.

A.4.4.1 Epreuves de stérilité

Les dispositions concernant les épreuves de stérilité bactérienne et fongique et d'absence de mycoplasmes décrites à la Partie A, sections 5.2 et 5.3, des Normes révisées N° 6 pour les Substances biologiques (Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques) (*21*) sont applicables au vaccin antiamaril.[1]

A.4.4.2 Recherche des agents contaminants

Le produit final en vrac sera soumis à des épreuves de recherche de *Mycobacterium avium* selon des méthodes de culture cellulaire approuvées par l'autorité nationale de contrôle.

> Dans certains pays, l'autorité nationale de contrôle exige qu'il soit établi, par des épreuves appropriées, que le produit final en vrac est exempt de VLA ou d'autres agents.

A.4.4.3 Teneur en protéines

La teneur en azote protéique avant addition de tout stabilisant ne devra pas dépasser 0,25 mg par dose destinée à l'homme.

A.4.4.4 Addition de stabilisants et de conservateurs

Il ne sera ajouté de bêtalactamines à la suspension virale ni à ce stade ni à un stade ultérieur. Tout stabilisant ajouté devra être approuvé par l'autorité nationale de contrôle.

A.4.4.5 Titrage du virus

La teneur en virus vivant de chaque produit final en vrac sera déterminée par titrage en cultures cellulaires par comparaison avec une préparation de référence de virus de la fièvre jaune, comme il est décrit à l'appendice 3.

---

[1] Voir l'amendement 1995 aux Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques, section 5.3, *Epreuve de stérilité relative aux mycoplasmes* (Annexe 3, p. 73 du présent rapport).

A.5 Répartition et récipients

Les dispositions relatives à la répartition et aux récipients qui figurent dans les Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques (*18*) sont applicables.

Il convient de veiller à ce que le récipient et, le cas échéant, sa fermeture soient faits d'un matériau qui ne modifie pas la teneur en virus du vaccin dans les conditions de stockage recommandées.

Des récipients unidoses et multidoses peuvent être utilisés.

Le vaccin sera lyophilisé.

Faute d'une dessiccation suffisante, le produit risque de se détériorer rapidement, même à 0°C.

Le virus de la fièvre jaune étant extrêmement labile, un défaut d'étanchéité peut entraîner des variations du titre au cours du stockage. Il importe donc que le fabricant vérifie que les récipients sont scellés de façon satisfaisante.

Le fabricant doit fournir à l'autorité nationale de contrôle des données suffisantes pour prouver la stabilité du vaccin dans des conditions appropriées de stockage et d'expédition.

A.6 Epreuves de contrôle du lot final

A.6.1 *Epreuve d'identité*

Une épreuve d'identité doit être pratiquée sur au moins un récipient de chaque lot de répartition après reconstitution du vaccin selon les instructions du fabricant pour la préparation du vaccin destiné à l'homme. On utilisera à cet effet un immunsérum monospécifique de titre élevé qu'on sait dépourvu d'agents neutralisants entraînant des réactions croisées avec d'autres flavivirus. L'épreuve d'identité peut être pratiquée selon deux méthodes.

A.6.1.1 Epreuve chez la souris

Des dilutions progressives de raison 5 au maximum seront effectuées sur le vaccin dans un diluant approprié. Des fractions aliquotes de chaque dilution seront mélangées à des volumes égaux d'immunsérum de référence et des fractions similaires à des volumes égaux d'un sérum de référence non immun. Les mélanges sérum-virus seront incubés à 37°C et chacun d'eux sera injecté à au moins six souris par dilution comme il est décrit à l'appendice 3. Toutes les souris seront examinées pendant 21 jours, et toutes les morts seront consignées. On ne tiendra compte que des morts que l'on jugera spécifiquement dues à une infection par le virus de la fièvre jaune. Les souris paralysées le jour 21 seront comptées comme survivantes. La DL_{50} pour le vaccin mélangé avec l'immunsérum doit être plus de dix

fois supérieure à la DL_{50} pour le vaccin mélangé avec le sérum non immun.

A.6.1.2 Epreuve en cultures cellulaires (épreuve de réduction des plages)

On utilisera la technique décrite à la section A.4.1.3, *Epreuve d'immunogénicité* (pp. 40–41) avec des dilutions du vaccin dans du sérum immun et du sérum non immun. Si l'on n'observe pas une réduction de 50% du nombre de plages avec la dilution 1:10 pour le vaccin mélangé avec l'immunsérum par rapport au vaccin mélangé au sérum non immun, le vaccin sera rejeté.

A.6.2 *Epreuve d'activité*

Dans chaque lot de répartition, on prélèvera au hasard trois récipients définitifs, et le contenu de chacun sera éprouvé, le même jour, par comparaison avec une préparation de référence de vaccin antiamaril approuvée par l'autorité nationale de contrôle. L'épreuve sera effectuée par titrage en cultures cellulaires ou chez la souris au moyen d'une technique dont la sensibilité aura été démontrée.

Avant le titrage, mais après reconstitution avec le diluant et sous le volume recommandés par le fabricant pour la préparation du vaccin destiné à l'homme, le vaccin sera laissé à une température comprise entre 20 et 30°C pendant 20 minutes avant toute nouvelle dilution. Ce matériel sera considéré comme vaccin non dilué.

Le titre du vaccin ne doit pas être inférieur à 1000 DL_{50} souris, ou à l'équivalent en UFP, dans la dose recommandée par le fabricant pour administration à l'homme. Chaque laboratoire devra établir, à la satisfaction de l'autorité nationale de contrôle, la relation entre la DL_{50} souris et le nombre d'UFP.

Tout laboratoire qui utilise le titrage en cultures cellulaires doit avoir reçu l'approbation de l'autorité nationale de contrôle. On trouvera à l'appendice 3 une description des techniques appropriées pour l'épreuve d'activité.

A.6.3 *Epreuve de thermostabilité*

Trois récipients du lot final lyophilisé seront incubés à 37°C pendant deux semaines. Ces récipients seront titrés en parallèle avec trois récipients conservés à une température égale ou inférieure à la température de stockage recommandée. Les résultats seront exprimés en unités infectieuses ou leur équivalent en UFP. Un réactif de référence pour le virus de la fièvre jaune approuvé par l'autorité nationale de contrôle sera inclus dans chaque titrage. A la fin de la

période d'incubation, le titre moyen géométrique en unités infectieuses du vaccin contenu dans les récipients définitifs incubés ne devra pas avoir baissé de plus de 1,0 unités logarithmiques et devra être au moins égal au nombre minimal d'unités infectieuses requis par dose destinée à l'homme.

Les méthodes adoptées pour exécuter cette épreuve et en interpréter les résultats, avec leurs limites de confiance, devront être approuvées par l'autorité nationale de contrôle. On trouvera à l'appendice 3 la description d'une épreuve appropriée de détermination de la teneur en virus (titre).

A.6.4 *Epreuves de stérilité bactérienne et fongique*

Les dispositions concernant les épreuves de stérilité bactérienne et fongique décrites à la Partie A, section 5.2, des Normes révisées N° 6 pour les Substances biologiques (Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques) (*21*) sont applicables au vaccin antiamaril.

A.6.5 *Epreuves de recherche d'autres agents*

Dans certains pays, l'autorité nationale de contrôle exige qu'il soit établi, par des épreuves appropriées, que le vaccin est exempt de VLA ou d'autres agents. Si ces épreuves ont été pratiquées sur le produit final en vrac, elles peuvent être omises pour le lot final.

A.6.6 *Epreuves générales d'innocuité*

Sur chaque lot final, on contrôlera l'absence de toxicité anormale sur la souris et le cobaye au moyen d'épreuves appropriées, approuvées par l'autorité nationale de contrôle.

A.6.7 *Humidité résiduelle*

L'humidité résiduelle d'un échantillon représentatif de chaque lot lyophilisé devra être déterminée selon une méthode approuvée par l'autorité nationale de contrôle. La limite supérieure de la teneur en eau sera approuvée par l'autorité nationale de contrôle d'après les résultats des études de stabilité.

Une teneur en eau égale ou inférieure à 3% est généralement considérée comme satisfaisante.

A.6.8 *Ovalbumine résiduelle*

La teneur en ovalbumine résiduelle ne dépassera pas une limite approuvée par l'autorité nationale de contrôle.

A.6.9 *Endotoxine*

On recherchera la présence d'endotoxine dans chaque lot final. L'épreuve et les teneurs limites seront approuvées par l'autorité nationale de contrôle.

A.6.10 *Inspection des récipients définitifs*

Tous les récipients de chaque lot final seront soumis à une inspection visuelle et ceux qui présentent des anomalies seront rejetés.

A.7 Dossiers

Les dispositions figurant à la section 8 des Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques (*18*, pp. 27–28) sont applicables.

A.8 Echantillons

Les dispositions figurant à la section 9.5 des Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques (*18*, p. 29) sont applicables.

A.9 Etiquetage

Les dispositions figurant à la section 7 des Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques (*18*, pp. 26–27) sont applicables. En outre:

L'étiquette du carton ou la notice jointe au récipient portera les indications suivantes:

— une mention spécifiant que le vaccin satisfait aux dispositions de la Partie A des présentes Normes;
— une mention de la nature de la préparation, précisant le nom de la souche de virus de la fièvre jaune que contient le vaccin, le nombre minimal d'unités infectieuses par dose destinée à l'homme, et l'origine du substrat utilisé pour la préparation du vaccin (préciser si l'élevage était exempt d'agents pathogènes spécifiques);
— une mention de la nature et de la quantité de tout antibiotique résiduel présent dans le vaccin;
— une mention indiquant que le vaccin contient des protéines provenant d'œufs;
— une mention indiquant que tout contact du vaccin avec des désinfectants doit être évité;
— une mention indiquant que la dose doit être la même quel que soit l'âge du patient;
— une mention du volume et de la nature du diluant à employer pour reconstituer le vaccin, spécifiant que seul le diluant fourni par le fabricant doit être utilisé;
— une mention indiquant que le vaccin n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de six mois;
— une mention spécifiant qu'une fois reconstitué, le vaccin doit être conservé à 2–8°C et à l'abri de la lumière et doit être soit utilisé soit jeté dans l'heure qui suit l'ouverture du récipient.

A.10 Distribution et expédition

Les dispositions des Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques (*18*, section 8) sont applicables.

A.11 Stockage et date limite d'utilisation

Les dispositions des Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques (*18*) sont applicables.

A.11.1 *Conditions de stockage*

Avant d'être distribués par l'établissement producteur ou délivrés par le dépôt où sont conservées les réserves de vaccins, tous les vaccins doivent être maintenus en permanence à une température inférieure à –20°C.

Si possible, la température de stockage doit être inférieure à –25°C.

Le fabricant doit recommander des conditions de stockage et d'expédition garantissant que le vaccin sera conforme aux normes d'activité jusqu'à la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette.

A.11.2 *Stabilité du vaccin et date limite d'utilisation*

La stabilité du vaccin sera établie à la température de stockage recommandée et sera calculée d'après la date d'une épreuve d'activité satisfaisante donnée. La date limite d'utilisation sera fixée avec l'approbation de l'autorité nationale de contrôle; elle ne sera pas postérieure de moins de deux ans à l'épreuve d'activité.

Des études de dégradation accélérée à 37°C peuvent fournir d'utiles données complémentaires.

Partie B. Normes relatives au contrôle national

B.1 Généralités

Les Normes générales relatives aux laboratoires de contrôle qui figurent dans les Directives à l'intention des autorités nationales sur l'assurance de la qualité des produits biologiques (*22*) sont applicables.

L'autorité nationale de contrôle donnera aux fabricants des directives concernant les souches de virus de la fièvre jaune à utiliser pour la production du vaccin et la dose recommandée pour l'homme.

L'autorité nationale de contrôle devra tenir compte des renseignements disponibles sur les différentes souches avant de choisir celles qui seront autorisées pour la production du vaccin.

En outre, l'autorité nationale de contrôle devra fournir ou approuver une préparation de référence de virus de la fièvre jaune vivant (voir section A.1.3) destinée aux épreuves de titrage du virus (voir sections A.4.4.5 et A.6.2), et précisera la teneur en virus exigée pour obtenir un degré satisfaisant d'immunité chez l'homme au moyen de la dose recommandée.

B.2 Mise en circulation et certification

Un lot de vaccin ne sera mis en circulation que s'il satisfait aux normes nationales et/ou aux dispositions de la Partie A des présentes Normes. Un protocole présenté selon le modèle donné à l'appendice 1 et signé par le fonctionnaire compétent de l'établissement producteur sera préparé et, le cas échéant, soumis à l'autorité nationale de contrôle à l'appui de toute demande de mise en circulation du vaccin. Pour la mise en circulation ultérieure des lots, un protocole moins détaillé peut suffire. On en trouvera un modèle à l'annexe 4 du présent Rapport technique de l'OMS.

A la demande de l'établissement producteur, l'autorité nationale de contrôle délivrera un certificat attestant que le vaccin répond (ou ne répond pas) à toutes les normes nationales et/ou à celles qui figurent à la Partie A des présentes Normes. Ce certificat sera établi selon le modèle donné à l'appendice 2.

Ce certificat a pour objet de faciliter l'échange de vaccin antiamaril vivant entre pays.

Auteurs

La première version des présentes Normes révisées a été préparée par le Dr V. Grachev, Spécialiste scientifique, Produits biologiques, le Dr D. Magrath, Chef, Produits biologiques (1987–1994) et le Dr E. Griffiths, Chef, Produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Remerciements

Le Comité remercie les experts dont les noms suivent pour leurs remarques et conseils au sujet du projet de Normes: Professeur I. D. Gust, Director, Research and Development, CSL Ltd, Victoria, Australie; Dr K. J. Healy, Head, Quality Assurance, CSL Ltd, Victoria, Australie; Professeur J. L'age-Stehr, Institut Robert Koch, Berlin, Allemagne; M. P. Lemoine, anciennement Chef, Standardisation biologique, Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, Bruxelles, Belgique; Dr I. Levenbook, Center for Biologics Evaluation and Research, Division of Product Quality Control, Kensington, MA, Etats-Unis d'Amérique; Mme S. Marsden, Viral

Division, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., Angleterre; Dr L. Palkonyay, Chef, Division des Produits viraux, Bureau des Produits biologiques, Direction des Médicaments, Ottawa, Ontario, Canada; Dr F. Reigel, Chef, Section des Produits immunologiques, Office fédéral de la Santé publique, Berne, Suisse; Mme J. Sokhey, Director, Central Research Institute, Kasauli, Inde; Dr D. Wood, Division of Virology, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., Angleterre.

Bibliographie

1. La résurgence d'une maladie meurtrière, la fièvre jaune. *Programme élargi de vaccination, mise à jour.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, mars 1992.

2. **Rice CU et al.** Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evaluation. *Science*, 1985, **229**:727–733.

3. **Brès PLJ.** Un siècle de progrès dans la lutte contre la fièvre jaune. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1987, **65**:149–160.

4. **Rey M et al.** Aspects épidémiologiques et cliniques des encéphalites consécutives à la vaccination antiamarile (d'après 248 cas observés dans quatre services hospitaliers de Dakar à la suite de la campagne 1965). *Bulletin de la Société médicale d'Afrique noire de langue française*, 1966, **11**:560–574.

5. *Normes pour les substances biologiques. 3. Normes relatives au vaccin antiamaril. 4. Normes relatives au vaccin anticholérique. Rapport d'un groupe d'étude.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1959 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 179).

6. *Comité d'experts du vaccin antiamaril. Premier rapport du Comité d'experts.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1957 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 136).

7. *Règlement sanitaire international (1969)*, 3e édition annotée, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1983 (article 66.4).

8. *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Vingt-deuxième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1970:21 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 444).

9. Normes relatives au vaccin antiamaril (Normes N° 3 pour les Substances biologiques, révision 1975). In: *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Vingt-septième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1976, annexe 1 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 594).

10. **Meegan JM.** *Vaccin antiamaril.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1991 (Document non publié WHO/EPI/GEN/91.6, disponible sur demande auprès du Programme élargi de Vaccination, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse).

11. **Drouet A.** Méningo-encéphalite après vaccination antiamarile par la souche 17D: deux observations. *Revue de médecine interne*, 1993, **14**(4):257–259.

12. **Galazka AM et al.** *The immunological basis for immunization of yellow fever.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1993 (Document non publié WHO/EPI/GEN/93.18, disponible sur demande auprès du Programme élargi de Vaccination, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse).

13. **Monath TP et al.** Ontogeny of yellow fever 17D vaccine. RNA oligonucleotide fingerprint and monoclonal antibody analysis of vaccines produced worldwide. *Journal of general virology*, 1983, **64**:627–637.

14. **Waters TD et al.** Yellow fever vaccination, avian leukosis virus and cancer risk in man. *Science*, 1972, **177**:76–77.

15. Normes relatives au vaccin antiamaril (Normes N° 3 pour les Substances biologiques, révision 1975, additif 1987). In: *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Trente-huitième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1988, annexe 9 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 771).

16. Production et contrôle du lot de semence primaire OMS 213–77 et du lot de référence OMS 168–73 de virus amaril. In: *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Trente-sixième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1987, annexe 6 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 745).

17. Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques. In: *Comité OMS d'experts des Spécifications relatives aux Préparations pharmaceutiques. Trente-deuxième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, annexe 1 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 823).

18. Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques. In: *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Quarante-deuxième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, annexe 1 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 822).

19. **Fox JP & Penna HA.** Behaviour of 17D yellow fever virus in rhesus monkeys; relation to substrain, dose and neural or extraneural inoculation. *American journal of hygiene*, 1943, **38**:152–172.

20. **Levenbook IS, Pelleu LJ, Elisberg BL.** The monkey safety test for neurovirulence of yellow fever vaccines: the utility of quantitative clinical evaluation and histological examination. *Journal of biological standardization*, 1987, **15**:305–313.

21. Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques (Normes N° 6 pour les Substances biologiques, révision 1973). In: *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Vingt-cinquième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1973, annexe 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 530).

22. Directives à l'intention des autorités nationales sur l'assurance de la qualité des produits biologiques. In: *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Quarante-deuxième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992, annexe 2 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 822).

Appendice 1

Exemple, à titre indicatif, de protocole récapitulatif pour la production et le contrôle du vaccin antiamaril[1]

Lot-mère de virus de semence

Origine de la sous-souche 17D _____

Lot-mère de virus de semence N° _____

Nom et adresse du fabricant _____

_____

_____

Numéro du passage _____

Date de l'inoculation des embryons _____

Température d'incubation _____

Date de la récolte _____

Age des embryons (au moment de la récolte) _____

Nombre de récipients _____

Conditions de stockage _____

Contrôle de la production (A.4)

Epreuve d'innocuité chez le singe (A.4.1.3)

Espèce _____

Nombre de singes inoculés _____

Lot-mère de virus de semence N° _____

Lot de virus de référence N° _____

Date des épreuves sérologiques pratiquées avant l'inoculation _____

[1] D'après les Normes relatives au vaccin antiamaril (Normes N° 3 pour les Substances biologiques, révision 1995). In: *Comité OMS d'experts de la Standardisation biologique. Quarante-sixième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1998, Annexe 2 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 872).

Dilution utilisée pour l'inoculation _____

Voie d'inoculation et volume injecté: _____

Date de l'inoculation _____

Nombre de DL_{50} souris ou d'UFP inoculées _____

Date de fin de l'épreuve _____

Epreuve de viscérotropisme (lot-mère de virus de semence)

Préciser si le titrage du virus est effectué chez la souris ou en cultures cellulaires.

Singe N°	Titre de virus circulant			Titre maximal de virus circulant
	Jour 2	Jour 4	Jour 6	
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

Résultat (satisfaisant ou non satisfaisant) _____

Epreuve d'immunogénicité (lot-mère de virus de semence)

Préciser si le titrage du virus est effectué chez la souris ou en cultures cellulaires.

Singe N°	Titre de séroneutralisation	
	Jour 0	Jour 30
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

Résultat (satisfaisant ou non satisfaisant) _____

Epreuve de neurotropisme (lot-mère de virus de semence)

Observations cliniques

Date de l'inoculation: _____

Lot-mère de virus de semence N°:		Lot de virus de référence N°:	
Singe N°	Note de gravité clinique	Singe N°	Note de gravité clinique
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	
Moyenne du groupe		Moyenne du groupe	

Résultat (satisfaisant ou non satisfaisant) _____

Fiche de travail: histologie

Les fiches de travail ci-dessous sont données à titre d'exemple de la manière dont la note histologique serait calculée pour un singe cynomolgus présentant des lésions de gravité notée comme indiqué.

Espèce singe cynomolgus:

Anatomopathologie N°:

Singe N°:

Corps strié et thalamus	Bloc I:		Bloc II:		Total
	G	D	G	D	
N. caudatus[a]	1	0	2	2	(5/4 =) 1,25
Globus pallidus[a,b]	0	1	2	0	(3/4 =) 0,75
Putamen[a,b]	2	0	1	1	(4/4 =) 1,00
N. ant./med. thalami[a,b]	1	1	0	1	(3/4 =) 0,75
N. lat. thalami[a,b]	1	2	1	1	(5/4 =) 1,25
Hypothalamus	0	1	0	0	(1/4 =) 0,25

[a] Région discriminante chez le singe rhésus.
[b] Région discriminante chez le singe cynomolgus.

Mésencéphale (bloc III)	G	D	Total
Colliculi superior	0	0	0
Corpus geniculatum med.	0	0	0
N. oculomotorius	0	0	0
N. ruber	0	0	0
Substantia nigra[c]	2	2	(4/2 =) 2,00

[c] Région cible chez le singe rhésus et le singe cynomolgus.

Pont de Varole (bloc IV)	G	D	Total
N. abducens	0	0	0
N. vestibularis	0	0	0
N. trigeminus	0	0	0
N. facialis	0	1	(1/2 =) 0,5
Formatio reticularis	1	0	(1/2 =) 0,5
Oliva superior	0	0	0

Bulbe rachidien (bloc V)	G	D	Total
N. hypoglossus	0	0	0
N. glossopharyngeus	0	0	0
N. vestibularis	0	0	0
N. trigeminus	0	0	0
N. ambiguus	0	0	0
Formatio reticularis	0	0	0
Oliva inferior	0	0	0

Cervelet (blocs IV et V)	G	D	Total
N. dentatus	0	0	0
Autres noyaux	0	0	0

Moelle épinière	I		II		III		IV		V		VI		Total		
	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G	D	G + D
Renflement cervical[a,d]	2	3	2	3	2	2	2	2	1	2	2	2	11	14	(25/12 =) 2,08
Renflement lombaire[a,d]	2	2	1	2	1	2	1	2	0	1	0	2	5	11	(16/12 =) 1,33

[a] Région discriminante chez le singe rhésus.
[d] Région cible chez le singe cynomolgus.

Calculs:

Régions discriminantes (globus pallidus, putamen, n. ant./med. thalami, n. lat. thalami):

$$\text{Note de gravité des lésions} = \frac{(0,75+1,00+0,75+1,25)}{4} = 0,94$$

Régions cibles (s. Nigra, renflement cervical, renflement lombaire):

$$\text{Note de gravité des lésions} = \frac{(2,00+2,08+1,33)}{3} = 1,80$$

Ensemble des régions discriminantes et des régions cibles:

$$\text{Note de gravité des lésions} = \frac{0,94+1,80}{2} = 1,37$$

Observations histopathologiques

Date de l'inoculation: _____ Espèce: _____

Lot-mère de virus de semence N°:			Lot de virus de référence N°:		
Singe N°	Note de gravité: régions discriminantes	Note de gravité: régions discriminantes + régions cibles	Singe N°	Note de gravité: régions discriminantes	Note de gravité: régions discriminantes + régions cibles
1			11		
2			12		
3			13		
4			14		
5			15		
6			16		
7			17		
8			18		
9			19		
10			20		
Moyenne du groupe			Moyenne du groupe		

Résultat (satisfaisant ou non satisfaisant) _____

Epreuve d'identité (A.4.1.4)

Comparaison du titre viral dans le sérum normal et dans le sérum immun

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

Epreuves de stérilité (A.4.1.5)

Nombre de récipients examinés _____

	bactéries	*champignons*	*mycoplasmes*
Date de l'inoculation	_____	_____	_____
Milieux utilisés	_____	_____	_____
Période d'observation	_____	_____	_____
Résultats	_____	_____	_____

Epreuves de recherche des virus aviaires et autres virus

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

Lot de virus de semence de travail

Lot de virus de semence de travail N° _____

Nom et adresse du fabricant _____

Numéro du passage _____

Date de l'inoculation des embryons _____

Température d'incubation _____

Date de la récolte _____

Age des embryons (au moment de la récolte) _____

Nombre de récipients _____

Conditions de stockage _____

Epreuve d'innocuité chez le singe (A.4.1.3)

Espèce _____

Nombre de singes inoculés _____

Lot de virus de semence de travail N° _____

Lot de virus de référence N° _____

Date des épreuves sérologiques pratiquées avant l'inoculation _____

Dilution utilisée pour l'inoculation _____

Voie d'inoculation et volume injecté _____

Date de l'inoculation _____

Nombre de DL_{50} souris ou d'UFP inoculées _____

Date de fin de l'épreuve _____

Epreuve de viscérotropisme (lot de virus de semence de travail)

Préciser si le titrage du virus est effectué chez la souris ou en cultures cellulaires. Voir exemple de fiche de travail pour l'épreuve de viscérotropisme à la page 55.

Résultat (satisfaisant ou non satisfaisant) _____

Epreuve d'immunogénicité (lot de virus de semence de travail)

Préciser si le titrage du virus est effectué chez la souris ou en cultures cellulaires. Voir exemple de fiche de travail pour l'épreuve d'immunogénicité à la page 56.

Résultat (satisfaisant ou non satisfaisant) _____

Epreuve de neurotropisme (lot de virus de semence de travail)

Voir exemples de fiches de travail pour les examens clinique et histopathologique aux pages 57–61.

Résultat (satisfaisant ou non satisfaisant) _____

Epreuve d'identité (A.4.1.4)

Comparaison du titre viral dans le sérum normal et dans le sérum immun

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

Epreuves de stérilité (A.4.1.5)

Nombre de récipients examinés _____

	bactéries	*champignons*	*mycoplasmes*
Date de l'inoculation	_____	_____	_____
Milieux utilisés	_____	_____	_____

Période d'observation _____ _____ _____

Résultats _____ _____ _____

Epreuves de recherche des virus aviaires et autres virus

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

Contrôle des récoltes uniques (A.4.3)

Nom et adresse du fabricant _____

N° de référence du laboratoire _____

Renseignements sur les matières premières

Virus utilisé pour inoculer les embryons

Source: lot-mère de virus de semence N° _____

Lot de semence de travail: numéro de référence et source _____

Numéro de passage du lot de semence de travail _____

Source des œufs

L'élevage est-il sous le contrôle direct du fabricant? _____

Une surveillance est-elle exercée sur l'élevage pour s'assurer qu'il satisfait aux présentes Normes? _____

Résultats des épreuves sur l'élevage ou sur des tissus témoins

Recherche des salmonelles _____

Recherche des avipoxvirus _____

Recherche des mycobactéries aviaires _____

Recherche d'autres agents microbiens (donner des détails) _____

Renseignements sur la fabrication

Date de l'inoculation des embryons _____

Température d'incubation _____

Date de la récolte _____

Age des embryons au moment de la récolte _____

Résultats des épreuves de stérilité _____

Contrôle du produit final en vrac (A.4.4)

Epreuves de stérilité (A.4.4.1)

	bactéries	*champignons*	*mycoplasmes*
Date de l'inoculation	_____	_____	_____
Milieux utilisés	_____	_____	_____
Période d'observation	_____	_____	_____
Résultats	_____	_____	_____

Teneur en protéines (A.4.4.3)

Méthode _____

Date _____

Résultat _____

Stabilisants et conservateurs (A.4.4.4)

Nom du stabilisant _____

Quantité ou pourcentage _____

Nom du conservateur _____

Quantité ou pourcentage _____

Date _____

Titrage du virus (A.4.4.5)

Méthode _____

Date _____

Résultat _____

Epreuves de contrôle sur le lot final (A.6)

Epreuve d'identité (A.6.1)

Comparaison du titre viral dans le sérum normal et dans le sérum immun

Méthode _____

Date _____

Résultat _____

Epreuve d'activité (A.6.2)

Date de l'épreuve _____

Lot de référence N° _____

Indiquer la relation entre le titre déterminé par inoculation à la souris, exprimé en DL_{50} par dose destinée à l'homme, et/ou le titre déterminé en culture cellulaire, exprimé en unités formatrices de plages (UFP) par dose destinée à l'homme: _____

	Echantillons de vaccin 1	2	3	*Echantillons de référence*
Teneur en virus par récipient	____	____	____	_____
Titre viral moyen par dose destinée à l'homme, avec limites de confiance à 95%	_____			_____

Epreuve de thermostabilité (A.6.3)

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

Epreuves de stérilité (A.6.4)

	bactéries	*champignons*
Date de l'inoculation	_____	_____
Milieux utilisés	_____	_____
Période d'observation	_____	_____
Résultats	_____	_____

Epreuves de recherche d'autres agents (le cas échéant) (A.6.5)

Méthode _____

Date _____

Résultats _____

Epreuves générales d'innocuité (A.6.6)

Epreuves chez la souris

Date de l'inoculation _____

Nombre de souris inoculées _____

Volume et voie d'inoculation _____

Période d'observation _____

Résultats (fournir tous renseignements en cas de mort des animaux) _____

Epreuves chez le cobaye

Date de l'inoculation _____

Nombre de cobayes inoculés _____

Volume et voie d'inoculation _____

Période d'observation _____

Résultats (fournir tous renseignements en cas de mort des animaux) _____

Humidité résiduelle (A.6.7)

Méthode _____

Date _____

Résultat _____

Ovalbumine résiduelle (A.6.8)

Méthode _____

Date de l'épreuve _____

Résultat _____

Endotoxine (A.6.9)

Méthode _____

Date _____

Résultat _____

Inspection des récipients définitifs (A.6.10)

Méthode _____

Date _____

Résultat _____

Demande présentée à l'autorité nationale de contrôle

Nom (dactylographié) et signature du chef du laboratoire de production _____

_____

Date _____

Certificat émis par la personne assumant la responsabilité globale de la production et du contrôle du vaccin:

Je, soussigné, certifie que le lot N°_____ de vaccin antiamaril satisfait aux normes nationales et/ou aux dispositions de la Partie A des Normes N° 3 pour les Substances biologiques (Normes relatives au vaccin antiamaril, révision 1995).

Signature _____

Nom (dactylographié) _____

Date _____

Appendice 2

Modèle de certificat autorisant la mise en circulation du vaccin antiamaril par les autorités nationales de contrôle[1]

Les lots suivants de vaccin antiamaril, produits par_____[2] en _____,[3] dont les numéros figurent sur les étiquettes des récipients définitifs, satisfont à toutes les normes nationales,[4] aux dispositions de la Partie A[5] des Normes OMS N° 3 pour les Substances biologiques (Normes relatives au vaccin antiamaril, révision 1995),[6] ainsi qu'aux Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques[7] et des produits biologiques[8].

N° du lot	Date de la dernière épreuve d'activité effectuée par le fabricant	Date limite d'utilisation	N° du lot	Date de la dernière épreuve d'activité effectuée par le fabricant	Date limite d'utilisation
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Au minimum, ce certificat est basé sur l'examen du protocole de fabrication.

Le Directeur du laboratoire national de contrôle (ou de l'autorité nationale de contrôle, selon le cas):[9]

Nom (dactylographié) _____

Signature _____

Date _____

---

[1] A remplir par l'autorité nationale de contrôle du pays dans lequel le vaccin a été fabriqué, et à fournir par le fabricant aux importateurs.
[2] Nom du fabricant.
[3] Pays.
[4] Si l'une quelconque des normes nationales n'est pas respectée, préciser laquelle et indiquer pourquoi le ou les lots ont néanmoins été mis en circulation par l'autorité nationale de contrôle.
[5] A l'exception des dispositions concernant la distribution et l'expédition, que l'autorité nationale de contrôle peut ne pas être en mesure de vérifier.
[6] OMS, Série de Rapports techniques, N° 872, 1998, Annexe 1.
[7] OMS, Série de Rapports techniques, N° 823, 1992, Annexe 1.
[8] OMS, Série de Rapports techniques, N° 822, 1992, Annexe 1.
[9] Ou son représentant.

Appendice 3

Techniques d'évaluation de l'activité du vaccin antiamaril

Technique en cultures cellulaires

Cellules Vero

Des cellules de semence et la description d'une méthode pour la culture des cellules Vero peuvent être obtenues auprès de l'Organisation mondiale de la Santé. Des couches monocellulaires de cellules Vero sont préparées dans des boîtes de Petri de 35 mm, et quatre boîtes sont inoculées avec chaque dilution de virus (0,2 ml par boîte). Après incubation pendant une heure à 36°C, la dilution de virus est remplacée par 3 ml d'un milieu composé de milieu de Leibovitz N° 15 ou de milieu MEM de pH 7,1–7,2, de sérum bovin fœtal (à la concentration finale de 5%) et d'agarose (à la concentration finale de 0,5%). Cinq jours après l'inoculation, on ajoute une nouvelle couche de 0,1 ml de ce milieu, additionné de rouge neutre à 1:50000. La numération des plages est effectuée au sixième jour. Pour le calcul des titres en unités formatrices de plages, on tiendra compte de toutes les dilutions pour lesquelles le nombre moyen de plages par boîte est compris entre 1 et 30.

Une autre méthode consiste à introduire des quantités égales (0,2 ml) d'une suspension de cellules Vero (environ 6×10^5 cellules par ml) et de dilution de virus en milieu de Leibovitz N° 15 ou en milieu MEM dans les godets à fond plat d'un diamètre de 16 mm de plaques stériles pour cultures cellulaires. Celles-ci sont couvertes d'une feuille adhésive et incubées pendant 4 heures à 36°C. Après incubation, on ajoute dans chaque godet une couche de 0,4 ml d'un milieu composé de milieu de Leibovitz N° 15 ou de milieu MEM, de sérum bovin fœtal (3%) et de carboxyméthylcellulose (sel sodique de faible viscosité, 1,6%). Les plaques sont à nouveau couvertes et incubées à 36°C pendant 5 jours. Le sixième jour, on élimine le liquide, on lave les plaques avec du soluté salin, on les colore avec du noir Amido à 1% ou tout autre colorant convenable, et on les rince abondamment à l'eau du robinet; on procède ensuite à la numération des plages. Pour le calcul du titre, on tiendra compte de toutes les dilutions ayant donné, par godet, un nombre moyen de plages compris entre 1 et 30.

Cellules PS[1]

La technique de titrage utilisée est une modification de celle de De Madrid & Porterfield (*1*). Des quantités égales (0,2 ml) d'une suspension de cellules PS (environ 6×10^5 cellules par ml) et de dilution de virus en milieu de Leibovitz N° 15 (2) sont introduites dans les godets à fond plat d'un diamètre de 16 mm de plaques stériles pour cultures cellulaires. Celles-ci sont couvertes d'une feuille adhésive et incubées pendant 4 heures à 36°C. Après incubation, on ajoute dans chaque godet une couche de 0,4 ml d'un milieu composé de milieu de Leibovitz, de sérum bovin fœtal (3%) et de carboxyméthylcellulose (sel sodique de faible viscosité, 1,6%). Les plaques sont à nouveau couvertes et incubées à 36°C pendant 5 jours. Le sixième jour, on élimine le liquide, on lave les plaques avec du soluté salin, on les colore avec du noir Amido à 1%, et on les rince abondamment à l'eau; on procède ensuite à la numération des plages. Pour le calcul du titre, on tiendra compte de toutes les dilutions ayant donné, par godet, un nombre moyen de plages compris entre 1 et 20.

Technique de la DL_{50} chez la souris

La DL_{50} souris est la quantité de suspension virale produisant une encéphalite spécifique mortelle chez 50% des souris inoculées par voie intracérébrale.

On prépare des dilutions en série appropriées du vaccin reconstitué dans du diluant pour virus de la fièvre jaune (solution à 0,75% d'albumine bovine (fraction V) dans du tampon phosphate, démontrée exempte d'inhibiteurs du virus de la fièvre jaune).

Des souris appartenant à une souche hautement sensible à la fièvre jaune et âgées de quatre à six semaines sont inoculées par voie intracérébrale, sous anesthésie, avec 0.03 ml de dilution de vaccin. Des groupes d'au moins six souris sont utilisés pour chaque dilution, et la série de dilutions doit couvrir tout l'intervalle de mortalité de 0 à 100%. Les inoculations doivent être effectuées immédiatement après la préparation des dilutions. Pendant une période d'observation de 21 jours, toutes les morts sont consignées. Les souris mortes d'une cause sans rapport avec l'inoculation seront éliminées à la fois du numérateur et du dénominateur dans les calculs de la mortalité. Les souris paralysées le 21e jour de l'observation seront comptées comme survivantes.

---

[1] Ces cellules présentent une infection latente par le virus de la peste porcine, et leur importation est interdite dans certains pays.

Bibliographie

1. **De Madrid AT, Porterfield JS.** A simple micro-culture method for the study of group B arboviruses. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1969, **40**:113–121.
2. **Leibovitz A.** The growth and maintenance of tissue-cell cultures in free gas exchange with the atmosphere. *American journal of hygiene*, 1963, **78**: 173–180.

© Organisation mondiale de la Santé
OMS, Série de Rapports techniques, N° 872, 1998

Annexe 3
Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques

(Normes N° 6 pour les Substances biologiques, révision 1973, amendement 1995)

Introduction

Depuis la révision des Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques en 1973 (*1*), des progrès ont été réalisés dans plusieurs domaines. Il convient donc de modifier comme suit les Normes existantes.

Epreuve de stérilité relative aux mycoplasmes (section 5.3, page 55)

Remplacer le texte de la section 5.3 par le texte suivant:

«L'épreuve de recherche des mycoplasmes est effectuée par culture en gélose et en bouillon, ou au moyen de cultures cellulaires indicatrices avec coloration de l'ADN.

Lorsqu'une épreuve de recherche des mycoplasmes est prescrite pour une banque de cellules mères, une banque de cellules de travail, un lot ou une banque de virus de semence ou pour des cultures cellulaires témoins, on utilise la méthode de culture standard ou la méthode en cultures cellulaires indicatrices. Lorsqu'une épreuve de recherche des mycoplasmes est prescrite pour une récolte virale, un vaccin en vrac ou un lot final, on effectue l'épreuve par la méthode de culture standard. La méthode en cultures cellulaires indicatrices peut être utilisée, si nécessaire, pour contrôler les milieux. Les deux méthodes sont décrites dans l'appendice 3. D'autres méthodes peuvent être utilisées à condition qu'elles aient été validées par rapport aux méthodes décrites ici.»

Epreuve de recherche des mycoplasmes (appendice 3, p. 59)

Remplacer le texte de l'appendice 3 par le texte suivant:

«Méthode de culture standard

Choix des milieux de culture

L'épreuve est réalisée avec un nombre suffisant de milieux solides et de milieux liquides pour assurer la croissance, dans les conditions

d'incubation choisies, des petits nombres de micro-organismes qui peuvent être présents dans le produit à examiner. Les milieux liquides doivent contenir du rouge de phénol. L'aptitude des milieux à assurer la croissance des micro-organismes suivants au moins doit être démontrée:

Mycoplasma orale (vaccins à usage humain);
Mycoplasma pneumoniae (vaccins à usage humain);
Mycoplasma hyorhinis (vaccins vétérinaires non aviaires, par exemple la souche DBS 1050);
Mycoplasma hyopneumoniae (vaccins vétérinaires non aviaires);
Mycoplasma gallisepticum et Mycoplasma synoviae (lorsque du matériel d'origine aviaire a été utilisé au cours de la production ou lorsque le vaccin est destiné aux volailles).

On utilise des souches d'épreuve ayant subi un faible nombre de passages, que l'on conserve à l'état congelé ou lyophilisé. Après clonage, les souches sont identifiées comme appartenant à l'espèce requise selon une méthode appropriée.

Dans certains pays, des épreuves spécifiques de recherche des mycoplasmes d'insectes sont effectuées.

Conditions d'incubation

Diviser les milieux inoculés en deux parties égales; incuber l'une d'elles en conditions aérobies (dans une atmosphère d'air contenant 5 à 10% de dioxyde de carbone et ayant un taux d'humidité approprié) et l'autre en conditions anaérobies (dans une atmosphère d'azote contenant 5 à 10% de dioxyde de carbone et ayant un taux d'humidité approprié).

Mise en évidence des propriétés nutritives des milieux

Inoculer les milieux avec les micro-organismes d'épreuve appropriés; utiliser au moins 200 et au plus 400 unités formatrices de colonies par boîte de milieu solide, et au moins 20 et au plus 40 unités formatrices de colonies par récipient du milieu liquide correspondant; utiliser une boîte et un récipient distincts pour chaque espèce. Incuber les milieux dans les conditions qui seront utilisées pour éprouver le produit à examiner (conditions aérobies, anaérobies ou les deux, selon les besoins du micro-organisme d'épreuve). Les milieux satisfont à l'épreuve de contrôle des propriétés nutritives si l'on observe une croissance suffisante des micro-organismes d'épreuve (milieux solides), et un changement de couleur approprié (milieux liquides).

Recherche des substances inhibitrices

Effectuer l'épreuve de contrôle des propriétés nutritives en présence du produit à examiner. Si la croissance des micro-organismes d'épreuve est notablement plus faible qu'en l'absence du produit à examiner, ce dernier contient des substances inhibitrices qui doivent être neutralisées (par exemple par dilution) avant de procéder à l'épreuve de recherche des mycoplasmes. L'efficacité de la neutralisation des substances est vérifiée en répétant l'épreuve de recherche des substances inhibitrices après neutralisation.

Recherche des mycoplasmes

Pour les milieux solides, utiliser des boîtes de 60 mm de diamètre contenant 9 ml de milieu. Inoculer au moins deux boîtes de chaque milieu solide avec 0,2 ml du produit à examiner et au moins deux fractions de 100 ml de chaque milieu liquide avec 10 ml de produit. Si une modification significative du pH survient lors de l'addition du produit à examiner dans les milieux liquides, le ramener à sa valeur d'origine en ajoutant une solution soit d'hydroxyde de sodium soit d'acide chlorhydrique. Incuber les milieux appariés à 35–38°C, l'un en conditions aérobies et l'autre en conditions anaérobies, pendant 21 jours et, en même temps, incuber une fraction non inoculée de 100 ml de chaque milieu liquide comme témoin. Le premier, deuxième ou troisième jour après l'inoculation, faire un repiquage de chaque milieu liquide inoculé sur deux nouvelles boîtes de chaque milieu solide avec 0,2 ml du produit à examiner, puis incuber les boîtes à 35–38°C, l'une en conditions aérobies et l'autre en conditions anaérobies pendant au moins 21 jours. Répéter cette opération le sixième, septième ou huitième jour, puis le treizième ou quatorzième jour de l'épreuve. Observer les milieux liquides tous les deux ou trois jours et procéder immédiatement à un repiquage si une modification de couleur se produit. Observer les milieux solides une fois par semaine.

Si l'un quelconque des récipients de milieux liquides présente une contamination bactérienne ou fongique, répéter l'épreuve. Si, sept jours au moins après l'inoculation, une boîte au maximum de milieux solides à chaque étape de l'épreuve est contaminée par des bactéries ou des champignons ou est cassée, on peut ne pas tenir compte de cette boîte à condition qu'elle ne présente dans l'immédiat aucun signe de croissance de mycoplasmes. Si, à une étape quelconque de l'épreuve, plus d'une boîte est contaminée par des bactéries ou des champignons ou est cassée, l'épreuve n'est pas valable et doit être refaite.

A la fin de chaque période d'incubation, examiner au microscope tous les milieux solides inoculés afin d'y rechercher la présence de

mycoplasmes. Le produit satisfait à l'épreuve si aucune croissance de mycoplasmes n'a eu lieu dans les milieux inoculés. S'il y a eu croissance de mycoplasmes, l'épreuve peut être répétée une fois en utilisant une quantité double d'inoculum et de milieu; si, lors de cette deuxième épreuve, il n'y a pas de croissance de mycoplasmes, le produit satisfait à l'épreuve.

«Méthode en cultures cellulaires indicatrices

Dans la méthode en cultures cellulaires indicatrices, des cultures cellulaires sont colorées au moyen d'une substance fluorescente qui se lie spécifiquement à l'ADN. Les mycoplasmes sont détectés par leur fluorescence caractéristique sous forme particulaire ou filamenteuse à la surface des cellules et, en cas de forte contamination, dans les régions avoisinantes.

Contrôle du substrat

En utilisant comme substrat une culture de cellules Vero, prétester le mode opératoire avec un inoculum d'au maximum 100 unités formatrices de colonies (UFC) d'une souche poussant facilement en milieux solides ou liquides et démontrer l'aptitude de la méthode à déceler une éventuelle contamination par des mycoplasmes tels que *M. hyorhinis* souche DBS 1050 et *M. orale* souche 1596, ou d'autres souches appropriées. Il est possible d'utiliser un substrat cellulaire différent, par exemple la lignée cellulaire de production, s'il a été démontré que ce substrat donnera une sensibilité au moins égale pour la détection d'une contamination par des mycoplasmes.

Recherche des mycoplasmes

Prendre au moins 1 ml de la substance à examiner et l'utiliser pour inoculer deux ou plusieurs cultures cellulaires indicatrices ayant atteint 50% de confluence et représentant au moins 25 cm^2 de surface cellulaire; faire au moins un passage. Le produit du dernier passage est incubé sur des lamelles déposées dans des récipients appropriés ou sur toute autre surface appropriée.

Inclure dans l'épreuve un témoin négatif (non inoculé) et deux témoins positifs inoculés avec des mycoplasmes tels que *M. hyorhinis* et *M. orale.* Utiliser pour les témoins positifs un inoculum ne dépassant pas 100 UFC.

Si, pour les suspensions virales, l'interprétation des résultats est perturbée par des effets cytopathogènes, le virus peut être neutralisé au moyen d'un immunsérum spécifique n'ayant pas d'effet inhibiteur sur les mycoplasmes. On peut aussi utiliser un substrat cellulaire dans lequel le virus ne se multiplie pas.

Mode opératoire

a) Ensemencer la culture avec une densité régulière (2×10^4 à 2×10^5 cellules par ml, 4×10^3 à $2{,}5 \times 10^4$ cellules par cm^2) et incuber à 36 ± 1°C jusqu'à obtention d'une confluence d'environ 50%. Inoculer le produit à examiner et incuber jusqu'à confluence.
b) Eliminer le milieu.
c) Rincer la monocouche avec du soluté salin tamponné au phosphate pH 7,4 puis avec un mélange à volume égal de soluté salin tamponné au phosphate pH 7,4 et de méthanol, puis avec du méthanol seul.
d) Ajouter du méthanol et laisser reposer 10 minutes.
e) Eliminer le méthanol.
f) Si la monocouche doit être colorée ultérieurement, la laisser sécher complètement.
g) Si la monocouche doit être colorée immédiatement, la rincer avec de l'eau stérile et jeter le liquide de rinçage.
h) Ajouter une solution de travail de bisbenzimide ou tout autre colorant de l'ADN approprié, et laisser reposer 10 minutes.
i) Eliminer le colorant et rincer la monocouche avec de l'eau stérile.
j) Monter chaque lamelle avec une goutte d'un mélange à volume égal de glycérol et de solution tampon phosphate-citrate pH 5,5; enlever avec un papier buvard le surplus de liquide de montage du bord de la lamelle.
k) Examiner en épifluorescence (filtre d'excitation 330 nm/380 nm, filtre barrière LP 440 nm) à un grossissement de 100–400 × ou plus.
l) Comparer l'aspect microscopique des cultures d'épreuve avec celui des témoins négatifs et positifs.

Le produit à examiner satisfait à l'épreuve si rien ne montre la présence de mycoplasmes dans les cultures d'épreuve inoculées.

Réactifs

Bisbenzimide ($C_{25}H_{27}Cl_3N_6O \cdot 5H_2O$) ($M_r$ 624). Trichlorhydrate de 4-[5-[5-(4-méthylpipérazin-1-yl) benzimidazol-2-yl]benzimidazol-2-yl]-phénol, pentahydraté.

Solution-mère de bisbenzimide. Pour préparer la solution-mère, dissoudre 5 mg de bisbenzimide dans de l'eau stérile et compléter à 100 ml avec le même solvant. Conserver à l'abri de la lumière.

Solution de travail de bisbenzimide. Pour préparer la solution de travail, diluer 100 µl de solution-mère de bisbenzimide à 100 ml avec du soluté salin tamponné au phosphate pH 7,4. Utiliser immédiatement.

Solution tampon phosphate-citrate, pH 5,5. Pour préparer le tampon, mélanger 56,85 ml d'une solution à 2,84% (28,4 g/l) d'hydrogénophosphate de disodium anhydre, et 43,15 ml d'une solution à 2,1% (21 g/l) d'acide citrique.»

Remerciements

Le Comité remercie les experts dont les noms suivent pour leurs remarques et conseils au sujet du projet de Normes: Dr A. F. Angelo, Laboratoire des mycoplasmes pour le contrôle des produits biologiques, Institut national de la santé publique et de la protection de l'environnement, Bilthoven, Pays-Bas; Dr J. Borvendez, Directeur général adjoint, Institut national de Pharmacie, Budapest, Hongrie; Dr I. R. Clement, Director, Regulatory Affairs, Connaught Laboratories, Ontario, Canada; Dr I. D. Gust, Director, Research and Development, CSL Ltd, Victoria, Australie; Dr K. J. Healy, Head, Quality Assurance, CSL Ltd, Victoria, Australie; Professeur N. V. Medunitsin, Directeur, Institut d'Etat Tarasevich pour la standardisation et le contrôle des préparations biologiques médicales, Moscou, Fédération de Russie; Dr R. Pandjaitan, Director, National Quality Control Laboratory of Drug and Food, Djakarta, Indonésie; Dr L. Palkonyay, Chef, Division des produits viraux, Bureau des produits biologiques, Direction des médicaments, Ottawa, Ontario, Canada.

Bibliographie

Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques (Normes N° 6 pour les Substances biologiques, révision 1973). In: *Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Vingt-cinquième rapport.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1973, Annexe 4 (OMS, Série de Rapports techniques, N° 530).

© Organisation mondiale de la Santé
OMS, Série de Rapports techniques, N° 872, 1998

Annexe 4
Protocole récapitulatif pour la mise en circulation courante des lots de vaccins viraux

Une bonne documentation constitue l'un des éléments essentiels de l'assurance de la qualité. Ell a pour but de définir les spécifications relatives aux substances, aux méthodes de fabrication et aux méthodes de contrôle, de fournir les renseignements nécessaires pour la mise en circulation des lots et de permettre, aux fins d'investigation, de retracer l'histoire de tout lot présumé défectueux. Un protocole récapitulatif pour la production, le traitement et le contrôle de la qualité doit donc être préparé pour chaque lot de vaccin à partir du registre principal.

Ce protocole récapitulatif est destiné à montrer les types d'informations qui doivent être soumises à l'autorité nationale de contrôle pour la mise en circulation courante des lots de vaccins viraux (vivants ou inactivés), ainsi que les informations qui devront figurer sur les certificats de mise en circulation délivrés par cette autorité.

Le protocole récapitulatif détaillé pour la production et le contrôle des vaccins viraux qui accompagne certaines Normes sera utilisé pour les demandes d'autorisation de mise sur le marché, pour la première demande de mise en circulation des lots et chaque fois qu'une modification sera faite.

Contrôle du lot final[1]

Nom international et nom commercial du vaccin _____

Nom et adresse du fabricant _____

N° de lot du produit final _____

Epreuve d'activité _____

[1] Ces informations doivent être utilisées pour la mise en circulation des lots de vaccins dans le cadre de la production de routine. En cas de changement de lot-mère de semence, de lot de semence de travail ou de banques de cellules dans le processus de production, les informations relatives à ce changement devront également être communiquées.

Méthode _____

Résultat _____

N° de référence du lot-mère de semence _____

N° de référence du lot de semence de travail _____

Epreuves sur le produit final en vrac

Epreuves de stérilité

Méthode _____

Résultat _____

Recherche des produits chimiques utilisés au cours de la production (le cas échéant)

Méthode _____

Résultat _____

Epreuve d'activité (le cas échéant)

Méthode _____

Résultat _____

Recherche des conservateurs (le cas échéant)

Méthode _____

Résultat _____

Epreuves sur le lot final

Epreuve d'identité

Méthode _____

Résultat _____

Epreuve de stérilité

Méthode _____

Résultat _____

Epreuve d'activité

Méthode _____

Résultat _____

Détermination de la teneur en virus et thermostabilité (le cas échéant)

Date de l'inoculation _____

Type de cultures cellulaires _____

	Echantillons témoins maintenus à la température habituelle de stockage			*Echantillons incubés à 37°C pendant ____ jours*		
	1	*2*	*3*	*1*	*2*	*3*
Teneur en virus par récipient (en UFP ou $DICC_{50}$)	____	____	____	____	____	____
Titre viral moyen par dose destinée à l'homme, avec limites de confiance à 95%	_____			_____		
Baisse moyenne du titre due à la chaleur (en unités logarithmiques)	_____					

Préparation de référence utilisée

Identification _____

Titre théorique _____

Titre réel _____

Epreuve générale d'innocuité

Nombre d'animaux éprouvés _____

Volume et voie d'inoculation _____

Période d'observation _____

Résultats (fournir tous renseignements en cas de mort des animaux) _____

Recherche d'endotoxine (le cas échéant)

Méthode _____

Résultat _____

Teneur en pyrogènes (le cas échéant)

Méthode _____

Résultat _____

Recherche des conservateurs

Méthode _____

Résultats _____

Teneur en protéines (le cas échéant)

Méthode _____

Résultats _____

Adjuvants (le cas échéant)

Méthode _____

Résultats _____

Nature de l'adjuvant et concentration par dose unique destinée à l'homme _____

Humidité résiduelle (le cas échéant)

Méthode _____

Résultat _____

Inspection des récipients définitifs

Méthode _____

Résultat _____

Demande présentée à l'autorité nationale de contrôle pour la mise en circulation des lots

Nom (dactylographié) et signature du chef du laboratoire de production _____

_____

Date _____

Certificat émis par la personne assumant la responsabilité globale de la production et du contrôle du vaccin:

Je, soussigné, certifie que le lot N°_____ de vaccin_____ satisfait aux normes nationales et/ou aux dispositions de la Partie A des Normes relatives au vaccin_____ (Normes N°_____pour les Substances biologiques).

Signature _____

Nom (dactylographié) _____

Date _____

Modèle de certificat pour la mise en circulation des vaccins viraux par les autorités nationales de contrôle[1]

Les lots suivants de vaccin _____, produits par_____[2] en _____,[3] dont les numéros figurent sur les étiquettes des récipients définitifs, satisfont à toutes les normes nationales,[4] aux dispositions de la Partie A[5] des Normes OMS N°_____pour les Substances biologiques (Normes relatives au vaccin_____),[6] ainsi qu'aux Bonnes pratiques de fabrication des produits pharmaceutiques[7] et des produits biologiques[8].

N° du lot	Date de la dernière épreuve d'activité effectuée par le fabricant	Date limite d'utilisation	N° du lot	Date de la dernière épreuve d'activité effectuée par le fabricant	Date limite d'utilisation
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

Au minimum, ce certificat est basé sur l'examen du protocole de fabrication.

Le Directeur du laboratoire national de contrôle (ou de l'autorité nationale de contrôle, selon le cas):[9]

Signature _____

Nom (dactylographié) _____

Date _____

---

[1] A remplir par l'autorité nationale de contrôle du pays dans lequel le vaccin a été fabriqué, et à fournir par le fabricant aux importateurs.
[2] Nom du fabricant.
[3] Pays.
[4] Si l'une quelconque des normes nationales n'est pas respectée, préciser laquelle et indiquer pourquoi le ou les lots ont néanmoins été mis en circulation par l'autorité nationale de contrôle.
[5] A l'exception des dispositions concernant la distribution et l'expédition, que l'autorité nationale de contrôle peut ne pas être en mesure de vérifier.
[6] OMS, Série de Rapports techniques, N° (indiquer le numéro du Rapport technique dans lequel figurent les Normes).
[7] OMS, Série de Rapports techniques, N° 823, 1992, Annexe 1.
[8] OMS, Série de Rapports techniques, N° 822, 1992, Annexe 1.
[9] Ou son représentant.

© Organisation mondiale de la Santé
OMS, Série de Rapports techniques, N° 872, 1998

Annexe 5
Substances biologiques: étalons et réactifs de référence internationaux

La liste d'étalons biologiques internationaux et de préparations et réactifs biologiques internationaux de référence fait l'objet d'une publication.[1] Des exemplaires peuvent en être obtenus auprès des dépositaires agréés ou en s'adressant au service Distribution et Vente, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Le Comité d'experts a apporté les modifications ci-après à la liste précédente.[2]

Additions

Antibiotiques

Gentamicine	31 020 UI/ampoule	Deuxième étalon international 1995

Anticorps

Sérum anti-parvovirus B19 (IgG), humain	100 UI/ampoule	Premier étalon international 1995
Anticorps stimulant la thyroïde	0,1 UI/ampoule	Premier étalon international 1995

Antigènes et substances apparentées

Poliovirus vivant atténué (Sabin)		Premier réactif international de référence 1995
Type 1	6,6 log $DICC_{50}$ (soit $4,0 \times 10^6$ $DICC_{50}$) ml	
Type 2	5,6 log $DICC_{50}$ (soit $4,0 \times 10^5$ $DICC_{50}$) ml	
Type 3	6,2 log $DICC_{50}$ (soit $1,6 \times 10^6$ $DICC_{50}$) ml	
Teneur totale en virus	6,8 log $DICC_{50}$ (soit $6,3 \times 10^6$ $DICC_{50}$) ml	

[1] *Substances biologiques: étalons et réactifs de référence internationaux, 1990.* Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1992.
[2] Publiées dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1996, 71:105–108.

Ces substances sont conservées et distribuées par le Laboratoire international d'étalons biologiques, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., EN6 3QG, Angleterre.

Produits sanguins et substances apparentées

Protéine S, plasmatique	0,90 UI/ampoule	Premier étalon international 1995
Inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène, plasmatique, humain		Premier étalon international 1995
Activité neutralisante de l'activateur tissulaire du plasminogène	27,5 UI/ampoule	
Activité neutralisante de l'activateur urinaire du plasminogène	7,0 UI/ampoule	

Ces substances sont conservées et distribuées par le Laboratoire international d'étalons biologiques, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., EN6 3QG, Angleterre.

Thromboplastine de lapin, simple	Indice international de sensibilité: 1,0	Troisième réactif international de référence 1995

Cette substance est conservée et distribuée par le Laboratoire international d'étalons biologiques, Laboratoire central du Centre de Transfusion sanguine de la Croix-Rouge néerlandaise, Plesmanlaan 125, Amsterdam, Pays-Bas.

Cytokines

Interleukine-8	1000 UI/ampoule	Premier étalon international 1995

Substances endocriniennes et apparentées

Hormone folliculo-stimulante, humaine, recombinante	138 UI/ampoule	Premier étalon international 1995
Urofollitropine	121 UI/ampoule	Premier étalon international 1995

Ces substances sont conservées et distribuées par le Laboratoire international d'étalons biologiques, National Institute for Biological Standards and Control, Potters Bar, Herts., EN6 3QG, Angleterre.

Suppression

Interféron humain (HuIFN-γ)	Premier étalon international 1984

© Organisation mondiale de la Santé
OMS, Série de Rapports techniques, N° 872, 1998

Annexe 6
Normes pour les substances biologiques et autres documents

Il est nécessaire d'adopter des normes pour les préparations de substances biologiques afin que ces produits constituent des agents thérapeutiques ou prophylactiques sûrs, fiables et actifs. Les recommandations internationales relatives à ces normes sont destinées à faciliter l'échange de substances biologiques entre pays et à guider les responsables de la production de ces substances, ainsi que les personnes qui ont à fixer le choix des méthodes de titrage et de contrôle.

La liste ci-dessous énumère les normes et les recommandations formulées pour certaines substances biologiques par des groupes internationaux d'experts et publiées dans la Série de Rapports techniques de l'Organisation mondiale de la Santé.[1]

Normes

1. Normes générales relatives aux établissements producteurs et aux laboratoires de contrôle
   Révision 1965, SRT **323** (1966)
   Remplacées par «Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques», SRT **822** (1992) et «Directives à l'intention des autorités nationales sur l'assurance de la qualité des produits biologiques», SRT **822** (1992)
2. Normes relatives au vaccin antipoliomyélitique (inactivé)
   Révision 1981, SRT **673** (1987)
   Additif 1985, SRT **745** (1987)
3. Normes relatives au vaccin antiamaril
   Révision 1975, SRT **594** (1976)
   Additif 1987, SRT **771** (1988)
   Révision 1995, SRT **872** (1998)
4. Normes relatives au vaccin anticholérique
   Révision 1968, SRT **413** (1969)
   Additif 1973, SRT **530** (1973)
5. Normes relatives au vaccin antivariolique
   Adoptées en 1966, SRT **323** (1966)

[1] Ici abrégée en «SRT».

6. Normes générales relatives à la stérilité des substances biologiques
   Révision 1973, SRT **530** (1973)
   Amendement 1995, SRT **872** (1998)

7. Normes relatives au vaccin antipoliomyélitique buccal
   Révision 1989, SRT **800** (1990)

8. & 10. Normes relatives au vaccin antidiphtérique, au vaccin antitétanique, au vaccin anticoquelucheux et aux vaccins associés
   Révision 1989, SRT **800** (1990)

9. Normes relatives à la benzylpénicilline procaïnée dans l'huile additionnée de monostérate d'aluminium
   Révision 1966, SRT **361** (1967)
   Supprimées en 1989, SRT **800** (1990)

11. Normes relatives au vaccin BCG desséché
   Révision 1985, SRT **745** (1987)
   Amendement 1987, SRT **771** (1988)

12. Normes relatives au vaccin antirougeoleux (vivant)
   Révision 1987, SRT **771** (1988)
   Remplacées par les Normes N° 47

13. Normes relatives au vaccin anticharbonneux sporulé (vivant — à usage vétérinaire)
   Adoptées en 1966, SRT **361** (1967)

14. Normes relatives aux immunoglobulines humaines
   Adoptées en 1966, SRT **361** (1967)
   Remplacées par les Normes N° 27

15. Normes relatives au vaccin antityphoïdique
   Adoptées en 1966, SRT **361** (1967)

16. Normes relatives aux tuberculines
   Révision 1985, SRT **745** (1987)

17. Normes relatives au vaccin antigrippal (inactivé)
   Révision 1990, SRT **814** (1991)

18. Normes relatives aux immunsérums d'origine animale
   Adoptées en 1968, SRT **413** (1969)

19. Normes relatives au vaccin anti-peste bovine (vivant) préparé en culture cellulaire et au vaccin anti-peste bovine (vivant) préparé sur l'animal
   Adoptées en 1969, SRT **444** (1970)

20. Normes relatives au vaccin anti-*Brucella abortus* souche 19 (vivant — à usage vétérinaire)
    Adoptées en 1969, SRT **444** (1970)
    Additif 1975, SRT **594** (1976)

21. Normes relatives aux sérums anti-venins de serpent
    Adoptées en 1970, SRT **463** (1971)

22. Normes relatives au vaccin antirabique à usage médical
    Révision 1980, SRT **658** (1981)
    Amendement 1992, SRT **840** (1994)

23. Normes relatives au vaccin anti-méningococcique polyosidique
    Adoptées en 1975, SRT **594** (1976)
    Additif 1980, SRT **658** (1981)

24. Normes relatives au vaccin antirubéolique (vivant)
    Adoptées en 1976, SRT **610** (1977)
    Additif 1980, SRT **658** (1981)
    Remplacées par les Normes N° 47

25. Normes relatives au vaccin *Brucella melitensis* souche Rev. 1 (vivant — à usage vétérinaire)
    Adoptées en 1976, SRT **610** (1977)

26. Normes relatives aux épreuves de sensibilité aux antibiotiques
    I. Epreuves de diffusion en gélose au moyen de disques imprégnés
    Révision 1981, SRT **673** (1982)
    Additif 1982, SRT **687** (1983)
    Additif 1985, SRT **745** (1987)
    Additif 1987, SRT **771** (1988)
    Additif 1989, SRT **800** (1990)
    Additif 1990, SRT **814** (1991)
    Additif 1991, SRT **822** (1992)
    Supprimées en 1991, SRT **822** (1992)

27. Normes relatives à la collecte, au traitement et au contrôle de la qualité du sang, de ses constituants et des dérivés du plasma
    Révision 1992, SRT **840** (1994)

28. Normes relatives au vaccin antigrippal (vivant)
    Adoptées en 1978, SRT **638** (1979)

29. Normes relatives au vaccin antirabique à usage vétérinaire
    Adoptées en 1980, SRT **658** (1981)
    Amendement 1992, SRT **840** (1994)

30. Normes relatives aux thromboplastines et au plasma utilisés pour le contrôle du traitement par des anticoagulants oraux
    Révision 1982, SRT **687** (1983)

31. Normes relatives au vaccin anti-hépatite B préparé à partir de plasma humain
    Révision 1994, SRT **858** (1995)

32. Normes relatives au vaccin anti-fièvre de la vallée du Rift
    Adoptées en 1981, SRT **673** (1982)

33. Normes relatives au vaccin anti-typhus exanthématique humain (vivant)
    Adoptées en 1982, SRT **687** (1983)

34. Normes relatives au vaccin antityphoïdique (vivant, atténué, Ty 21a, buccal)
    Adoptées en 1983, SRT **700** (1984)

35. Normes relatives au vaccin anti-fièvre de la vallée du Rift (vivant, atténué) à usage vétérinaire
    Adoptées en 1983, SRT **700** (1984)

36. Normes relatives au vaccin antivaricelleux (vivant)
    Révision 1993, SRT **848** (1994)

37. Normes relatives aux lignées cellulaires continues utilisées pour la production de substances biologiques
    Adoptées en 1985, SRT **745** (1987)

38. Normes relatives au vaccin anti-ourlien (vivant)
    Adoptées en 1986, SRT **760** (1987)
    Remplacées par les Normes N° 47

39. Normes relatives aux vaccins antihépatite B produits sur levures par des techniques de génie génétique
    Adoptées en 1986, SRT **760** (1987)
    Remplacées par les Normes N° 45

40. Normes relatives au vaccin antirabique inactivé à usage médical produit en lignées cellulaires continues
    Adoptées en 1986, SRT **760** (1987)
    Amendement 1992, SRT **840** (1994)

41. Normes relatives aux interférons humains produits par des techniques de génie génétique
    Adoptées en 1987, SRT **771** (1988)

42. Normes relatives aux interférons humains de cellules lymphoblastoïdes
    Adoptées en 1988, SRT **786** (1989)

43. Normes relatives au vaccin anti-encéphalite japonaise (inactivé) à usage médical
    Adoptées en 1987, SRT **771** (1988)

44. Normes relatives au vaccin anti-fièvre hémorragique avec syndrome rénal (inactivé)
    Adoptées en 1993, SRT **848** (1994)

45. Normes relatives aux vaccins antihépatite B produits par des techniques de génie génétique
    Adoptées en 1988, SRT **786** (1989)

46. Normes relatives aux vaccins conjugués anti-*Haemophilus* type b
    Adoptées en 1990, SRT **814** (1991)

47. Normes relatives aux vaccins antirougeoleux, antiourlien, antirubéolique et au vaccin associé (vivants)
    Adoptées en 1992, SRT **840** (1994)
    Note, SRT **848** (1994)

48. Normes relatives au vaccin antityphoïdique polyosidique Vi
    Adoptées en 1992, SRT **840** (1994)

49. Normes relatives au vaccin anti-hépatite A (inactivé)
    Adoptées en 1994, SRT **858** (1995)

Normes relatives aux nécessaires pour titrages immunologiques [sans numéro]
Adoptées en 1980, SRT **658** (1981)

Autres documents

Recommandations relatives à l'évaluation des systèmes de titrage par liaison (notamment de titrage immunologique et de titrage par récepteurs) appliqués aux hormones humaines et à leurs protéines de liaison (Guide pour la formulation de normes relatives aux réactifs et aux nécessaires pour les titrages ci-dessus, et notes sur les systèmes de titrage biologique par des méthodes cytochimiques)
SRT **565** (1975)

Mise en place de services nationaux de titrage d'hormones et d'autres substances dans le cadre des services de santé des collectivités
SRT **565** (1975)

Rapport d'un groupe de travail de l'OMS sur la standardisation des produits sanguins d'origine humaine et des substances apparentées
SRT **610** (1977)

Directives pour l'évaluation de la qualité des antibiotiques antitumoraux
SRT **658** (1981)

Le contrôle national des vaccins et des sérums
SRT **658** (1981)
Remplacé par «Directives à l'intention des autorités nationales sur l'assurance de la qualité des produits biologiques»
SRT **822** (1992)

Procédure d'approbation par l'OMS des vaccins antiamarils en vue de la délivrance des certificats internationaux de vaccination
SRT **658** (1981)

Réexamen des épreuves portant sur les vaccins viraux
SRT **673** (1982)

La standardisation des interférons (rapports de consultations informelles de l'OMS)
SRT **687** (1983)
SRT **725** (1985)
SRT **771** (1988)

Production et contrôle du lot de semence primaire OMS 213–77 et du loi de référence OMS 168–73 de virus amaril
SRT **745** (1987)

Rapport d'une réunion OMS sur les vaccins antihépatite B produits par des techniques de génie génétique
SRT **760** (1987)

Procédures pour évaluer l'acceptabilité de principe des vaccins proposés aux institutions des Nations Unies pour leurs programmes de vaccination, révision 1988
SRT **786** (1989)

Directives pour la préparation, la caractérisation et l'établissement d'étalons et de réactifs de référence internationaux et autres pour les substances biologiques, révision 1989
SRT **800** (1990)

Directives relatives à l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques et biologiques obtenus par génie génétique
SRT **814** (1991)

Bonnes pratiques de fabrication des produits biologiques
SRT **822** (1992)

Directives à l'intention des autorités nationales sur l'assurance de la qualité des produits biologiques
SRT **822** (1992)

Directives pour l'assurance de la qualité des anticorps monoclonaux à usage humain
SRT **822** (1992)

Réglementation et homologation des produits biologiques dans les pays se dotant d'autorités de réglementation
SRT **858** (1995)

Laboratoires agréés par l'OMS pour la production de vaccin antiamaril, révision 1995
SRT **872** (1998)

Protocole récapitulatif pour la mise en circulation courante des lots de vaccins viraux
SRT **872** (1998)

© Organisation mondiale de la Santé
OMS, Série de Rapports techniques. N° 872, 1998

Annexe 7
Corrigendum: substance de référence pour le vaccin antiourlien (vivant)

La teneur attribuée au contenu de chaque ampoule du premier réactif international de référence de vaccin antiourlien (vivant) est de 4,6 $\log_{10}$ (40 000) unités infectieuses de virus ourlien. La valeur donnée dans : OMS, Série de Rapports techniques, N° 858, 1995, p. 100 doit être corrigée en conséquence.